

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 417/14, 513/04 A61K 31/35, 31/38 C07D 311/30, 409/04, 335/06 C07D 311/22	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/01434 (43) Date de publication internationale: 20 janvier 1994 (20.01.94)
---	----	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00665
(22) Date de dépôt international: 30 juin 1993 (30.06.93)

(30) Données relatives à la priorité:
92/08267 3 juillet 1992 (03.07.92) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE [FR/FR]; 34, rue Saint-Romain, F-69008 Lyon (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ZEILLER, Jean-Jacques [FR/FR]; 50, boulevard Eugène-Reguillon, F-69100 Villeurbanne (FR). BERTHELON, Jean-Jacques [FR/FR]; 35, rue du Docteur-Bonhomme, F-69008 Lyon (FR). QUENTIN, Yvette [FR/FR]; 32, rue d'Herbouville, F-69004 Lyon (FR). DEPIN, Jean-Claude [FR/FR]; 117, cours Gambetta, F-69003 Lyon (FR).

(74) Mandataire: LE GUEN, Gérard; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR).

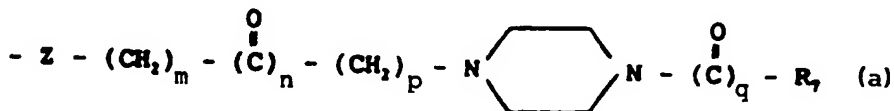
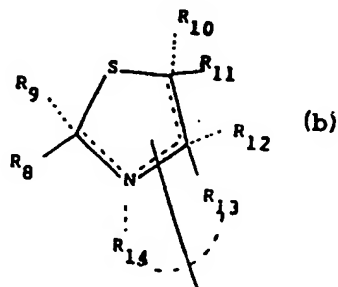
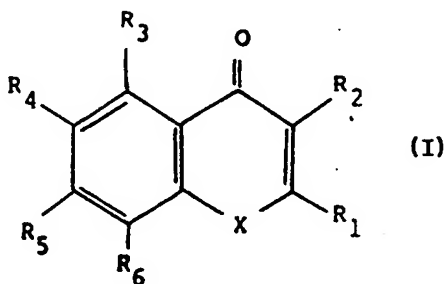
(81) Etats désignés: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.
Avec revendications modifiées.

(54) Title: BENZOPYRAN AND BENZOTHIOPYRAN DERIVATIVES AS PAF ANTAGONISTS

(54) Titre: DERIVES DU BENZOPYRANE OU DU BENZOTHIOPYRANE COMME ANTAGONISTES DU PAF



(57) Abstract

Compounds of general formula (I), wherein X is an oxygen or sulphur atom, one of R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ is a group of formula (a), and R₇ is an optionally substituted phenyl group or a group of formula (b).

(57) Abrégé

L'invention a pour objet des composés de formule générale (I), dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou de soufre, l'un de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, et R₆ représente un groupe de formule (a), R₇ représentant un groupe phényle éventuellement substitué ou un groupe de formule (b).

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	CA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NE	Niger
BE	Belgique	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NO	Norvège
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IE	Irlande	PL	Pologne
BR	Brazil	IT	Italie	PT	Portugal
BY	Bélarus	JP	Japon	RO	Roumanie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SD	Soudan
CC	Congo	KZ	Kazakhstan	SE	Suède
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	République slovaque
CM	Cameroon	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
CN	Chine	LV	Lettonie	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	MC	Monaco	TG	Togo
CZ	République tchèque	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DE	Allemagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
ES	Espagne			VN	Viet Nam
FI	Finlande				

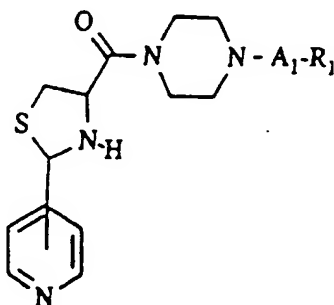
- 1 -

Derivés du benzopyrane ou du benzothiopyrane comme antagonistes du PAF

L'invention a pour objet de nouveaux composés (thio)pyraniques ayant une activité pharmacologique, notamment comme antagonistes du PAF-acéther.

Un certain nombre de composés antagonistes du PAF-acéther comportant un groupe pipérazinyle sont décrits, notamment dans les documents suivants : EP-284 359, EP-318 235, EP-368 670, DE-3 933 881, DE-3 933 882, EP-279 681, EP-350 145 et EP-395 446.

En particulier, EP-350 145 décrit des pipérazines substitués antagonistes du PAF-acéther dont la formule générale est la suivante :



dans laquelle A_1 est une liaison simple, un groupe carbonyle ou alkylène inférieur, la chaîne alkylène pouvant être interrompue par un groupe carbonyle et R_1 est un hétérocycle éventuellement substitué par un groupe alkyle inférieur.

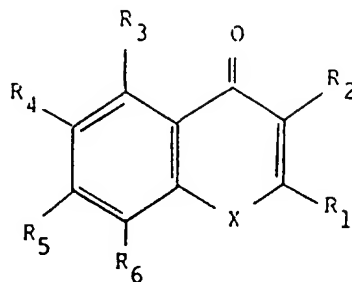
On a maintenant découvert des nouveaux composés possédant un groupe pyranique ou thiopyranique qui présentent une puissante activité antagoniste du PAF-acéther.

2

L'invention a pour objet des composés de formule générale I :

5

10



I

15

dans laquelle

X représente un atome d'oxygène ou de soufre,

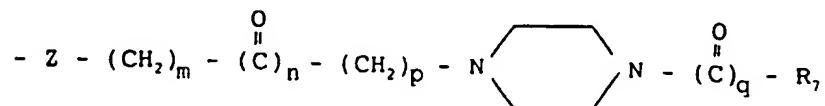
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ représentent un atome d'hydrogène,

un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle en C₃-C₆,

20 un groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuellement aromatique ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, les groupes phényle, benzyle et hétérocyclique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes identiques ou

25 différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, amino, (di)alkyl (en C₁-C₇) amino, acétamido, phényle, trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₇, alkoxy en C₁-C₇ ou acyloxy en C₁-C₇, ou un groupe de formule

30



35

FEUILLE DE REMPLACEMENT

3

dans laquelle

Z représente un atome d'oxygène ou de soufre,

m et p sont des nombres de 0 à 4,

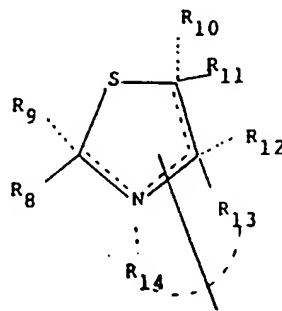
n représente 0 ou 1,

5 à la condition que la somme $m + n + p$ représente un nombre inférieur à 6,

q représente 0 ou 1,

R_i représente un groupe de formule :

10



15

dans laquelle les lignes en pointillés représentent une liaison éventuelle,

20

R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_7 , alkoxy en C_1-C_7 , phényle ou pyridyle,

R_{14} représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en

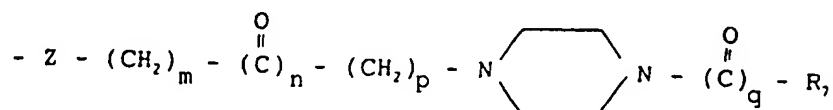
25 C_1-C_7 , acyle en C_1-C_7 ou tertibutoxycarbonyle, ou

R_{13} et R_{14} pris ensemble représentent un groupe

$=CH-CH=CH-$,

sous réserve qu'un et un seul des groupes R_1 à R_6 représente le groupe

30

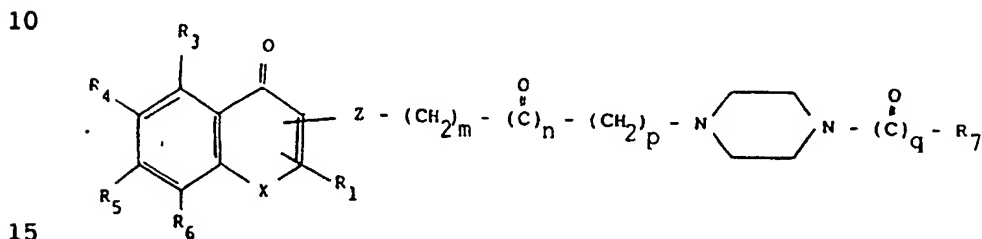


35

FEUILLE DE REMPLACEMENT

Z, m, n, p, q et R₇ étant tels que définis précédemment, ainsi que leurs sels correspondants obtenus par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

Un premier groupe de composés de formule I préférés est constitué par les composés de formule générale II suivante :



II

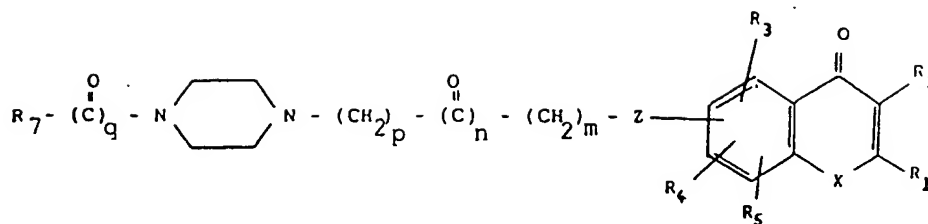
dans laquelle R₁, R₃, R₄, R₅ et R₆ représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle en C₃-C₆, un groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuellement aromatique ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, les groupes phényle, benzyle et hétérocyclique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes identiques ou différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, amino, (di)alkyl (en C₁-C₇) amino, acétamido, phényle, trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₇, alkoxy en C₁-C₇ ou acyloxy en C₁-C₇,

X, Z, m, n, p, q et R₇ étant tels que définis précédemment.

Un second groupe de composés de formule générale I préférés est constitué par les composés de formule générale III suivante :

5

5



10

III

dans laquelle

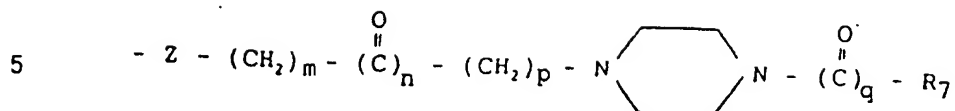
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 représentent un atome d'hydrogène, un
groupe alkyle en C_1 - C_7 , un groupe cycloalkyle en C_3 - C_6 , un
groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuelle-
ment aromatique ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéro-
atomes choisis parmi O, S et N, les groupes phényle,
benzyle et hétérocyclique étant éventuellement substitués
par un ou plusieurs groupes identiques ou différents
choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, amino,
(di)alkyl (en C_1 - C_7) amino, acétamido, phényle, trifluo-
rométhyle, alkyle en C_1 - C_7 , alkoxy en C_1 - C_7 , ou acyloxy en
 C_1 - C_7 ,

X, Z, m, n, p, q et R, étant tels que définis précédem-
ment.

Avantageusement, l'un parmi les groupes R_1 et
 R_2 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe
phényle non substitué ou substitué par un à cinq subs-
tituants, notamment un à trois substituants, identiques
ou différents, choisis parmi les groupes halogène,
méthyle et méthoxy ; et un groupe thiényle ou furanyle,
l'autre étant un atome d'hydrogène ou le groupe

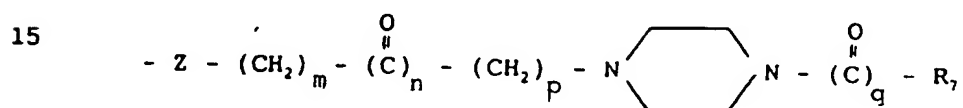
35

FEUILLE DE REMPLACEMENT



Z, m, n, p, q et R₇ étant tels que définis précédemment.

10 Les groupes R₃, R₄, R₅ et R₆ sont de préférence choisis parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alkoxy en C₁-C₄ et le groupe :

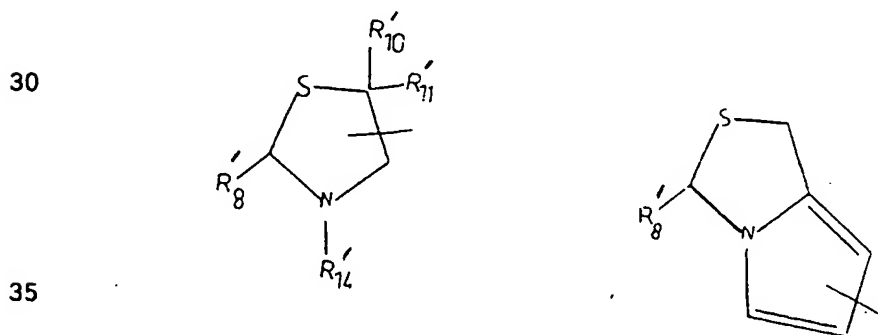


Z, m, n, p, q et R₇ étant tels que définis précédemment.

Avantageusement,

- 20 - m représente 2 ou 3,
 - n représente 0,
 - p représente 0,
 - q représente 1, et
 - Z représente un atome d'oxygène.

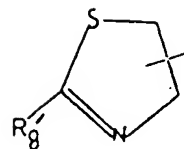
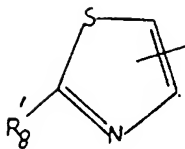
25 Parmi les groupes R₇ préférés, on peut citer le groupe 3,4,5-triméthoxyphényle, ou un groupe choisi parmi les groupes suivants :



7

et.

5

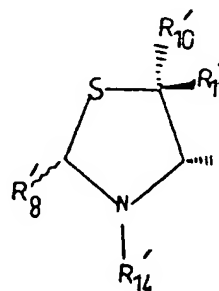
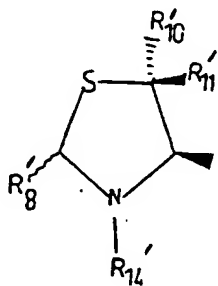


dans lesquels R'_8 représente le groupe pyridyle, R'_{10} et R'_{11} représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , R'_{14} représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , acyle en C_1-C_6 ou alkoxy-carbonyle en C_1-C_6 .

Avantageusement, R_7 est choisi parmi les groupes :

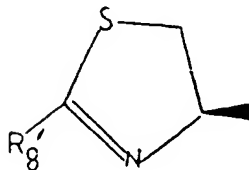
15

20



25

30 et

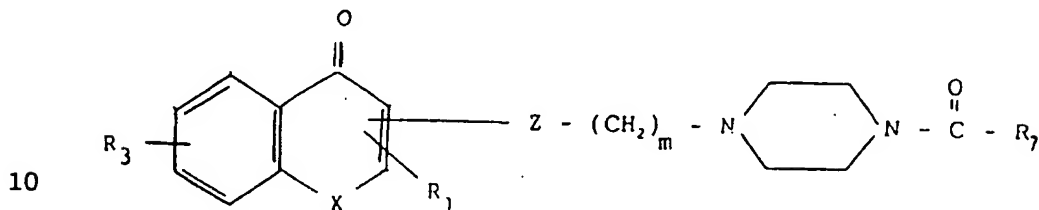


35

R'_8 , R'_{10} , R'_{11} et R'_{14} étant tels que définis précédemment.

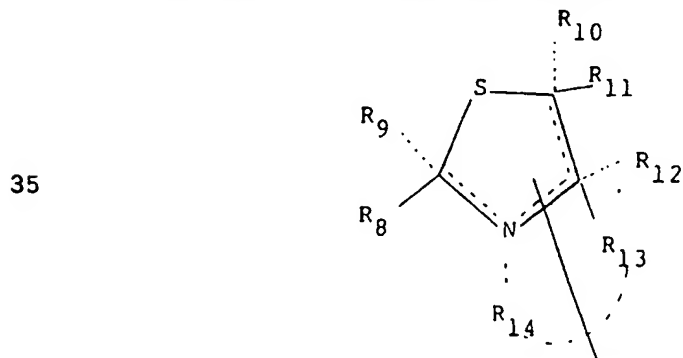
Un sous-groupe de composés de formule générale II préférés est représenté par les composés de formule générale IV :

5



dans laquelle

- 15 X représente un atome d'oxygène ou de soufre,
 R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_7 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_6 , un groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuellement aromatique
 20 ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, les groupes phényle, benzyle et hétérocyclique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes identiques ou différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, amino, (di)alkyl (en C_1-C_7) amino, acétamido, phényle, trifluorométhyle, alkyle
 25 en C_1-C_7 , alkoxy en C_1-C_7 ou acyloxy en C_1-C_7 ,
 R_3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_7 , ou un groupe alkoxy en C_1-C_7 ,
 Z représente un atome d'oxygène ou de soufre,
 m représente 2 ou 3, et
 30 R_7 représente un groupe de formule :

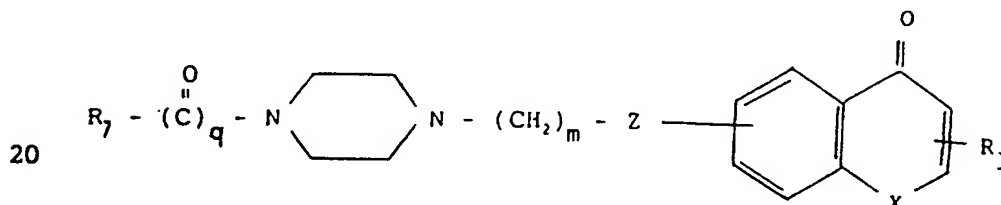


dans laquelle les lignes en pointillés représentent une liaison éventuelle,

$R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$ et R_{13} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_7 , alkoxy en C_1-C_7 , phényle ou pyridyle, R_{14} représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_7 , acyle en C_1-C_7 ou tertibutoxycarbonyl, ou R_{13} et R_{14} pris ensemble représentent un groupe $=CH-CH=CH-$, ainsi que leurs sels correspondants obtenus par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

Un sous-groupe de composés de formule générale III préférés est représenté par les composés de formule générale V :

15



dans laquelle

X représente un atome d'oxygène ou de soufre, R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_7 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_6 , un groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuellement aromatique ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, les groupes phényle, benzyle et hétérocyclique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes identiques ou différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, amino, (di)alkyl (en C_1-C_7) amino, acétamido, phényle, trifluorométhyle, alkyle en C_1-C_7 , alkoxy en C_1-C_7 , ou acyloxy en C_1-C_7 ,

10

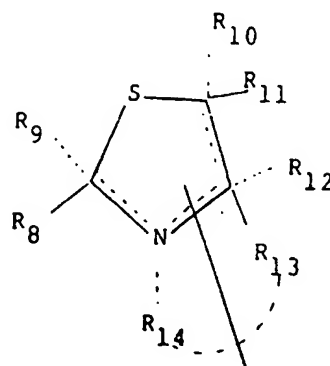
Z représente un atome d'oxygène ou de soufre,

m représente 2 ou 3, et

R₇ représente un groupe de formule :

5

10



15 dans laquelle les lignes en pointillés représentent une liaison éventuelle,

R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ et R₁₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, alkoxy en C₁-C₇, phényle ou pyridyle,

20 R₁₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, acyle en C₁-C₇ ou tertibutoxycarbonyl, ou

R₁₃ et R₁₄ pris ensemble représentent un groupe =CH-CH=CH-, ainsi que leurs sels correspondants obtenus par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

25

Parmi les composés préférés, on peut citer les suivants :

1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-
[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine;

30

1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-
[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine, sel avec 1,5 équivalent d'acide oxalique, hydrate;

Acide 4(4R)-[[4-[3-(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]-1-pipérazinyl]carbonyl]-2-(3-pyridinyl)-3-

35

thiazolidinecarboxylique, 1,1-diméthyl ester;

Acide 4(4R)-[[4-[3-(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]-1-pipérazinyl]carbonyl]-2-(3-pyridinyl)-3-thiazolidinecarboxylique, 1,1-diméthyl ester, dioxalate;

5 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[2-(4-chlorophényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine;

1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[2-(4-chlorophényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine, sel avec 1,5 équivalent d'acide oxalique, hydrate,

1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[2-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine;

15 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[2-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine, sel avec 1,5 équivalent d'acide oxalique;

1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[2-(4-méthylphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine;

20 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[2-(4-méthylphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine, sel avec 1,5 équivalent d'acide oxalique;

1-[[2-(3-pyridinyl)-5,5-diméthyl-4(4S)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine;

1-[[2-(3-pyridinyl)-5,5-diméthyl-4(4S)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine, dioxalate, hydrate;

30 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine, trichlorhydrate, trihydrate;

1-[[2-(3-pyridinyl)-4-thiazolyl]carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine;

35 1-[[2-(3-pyridinyl)-4-thiazolyl]carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-2-

phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine, oxalate;

1-[[2-(3-pyridinyl)-5,5-diméthyl-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine;

1-[[2-(3-pyridinyl)-5,5-diméthyl-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine, dioxalate, hydrate;

1-[[2-(3-pyridinyl)-4(R,S)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine;

1-[[2-(3-pyridinyl)-4(R,S)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine, sel avec 1,5 équivalent d'acide oxalique, dihydrate;

4-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)-1-[3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine;

4-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)-1-[3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine, oxalate;

1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine;

1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine, dioxalate, trihydrate;

1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-4H-1-benzothiopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine;

1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-4H-1-benzothiopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine, sel avec 1,5 équivalent d'acide oxalique, hydrate;

1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine;

1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine, sel avec 1,5 équivalent d'acide oxalique, dihydrate;

- 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-
[[4-oxo-2-(2-thiényl)-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]pipérazine;
- 5 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-
[(4-oxo-2-(2-thiényl)-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine, sel avec 1,5 équivalent d'acide oxalique;
- 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-
[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-7-yl)oxy]propyl]pipérazine;
- 10 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-
[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-7-yl)oxy]propyl]pipérazine, sel avec 1,5 équivalent d'acide oxalique, hydrate;
- 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[2-
[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-7-yl)oxy]éthyl]pipérazine;
- 15 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[2-
[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-7-yl)oxy]éthyl]pipérazine, sel avec 1,5 équivalent d'acide oxalique;
- Acide 4(4R)-[[4-[3-[[2-(4-méthylphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl]oxy]propyl]pipérazinyl]carbonyl]-2-(3-pyridinyl)-3-thiazolidinecarboxylique-1,1-diméthyléthylester;
- 20 Acide 4(4R)-[[4-[3-[[2-(4-méthylphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl]oxy]propyl]pipérazinyl]carbonyl]-2-(3-pyridinyl)-3-thiazolidinecarboxylique-1,1-diméthyléthylester,
- 25 sel avec 1,5 équivalent d'acide oxalique;
- 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-
[(2-(4-méthylphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl)oxy]propyl]pipérazine;
- 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-
30 [(2-(4-méthylphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl)oxy]propyl]pipérazine, oxalate, hydrate;
- 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-
[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-8-yl)oxy]propyl]pipérazine;
- 35 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-

[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-8-yl)oxy]propyl]pipérazine, sel avec 1,5 équivalent d'acide oxalique;

1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[4-oxo-3-phényl-4H-1-benzopyran-2-yl)thio]propyl]pipérazine; et

1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[4-oxo-3-phényl-4H-1-benzopyran-2-yl)thio]propyl]pipérazine, sel avec 1,5 équivalent d'acide oxalique, hémihydrate.

10 Par "groupe alkyle en C₁-C₇", on entend les groupes à chaîne linéaire ou ramifiée, notamment les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tert-butyle, isobutyle, pentyle, hexyle et heptyle.

15 Par "groupe alkoxy en C₁-C₇", on entend les groupes à chaîne linéaire ou ramifiée, notamment les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, butoxy, pentoxy, hexyloxy et heptyloxy.

20 Par "groupe acyle en C₁-C₇", on entend les groupes alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée, liés à une fonction carbonyle, notamment les groupes acétyle et propionyle.

25 Par "groupe acyloxy en C₁-C₇", on entend les groupes alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée, liés à une fonction carbonyloxy, notamment les groupes acétoxy et propionyloxy.

Le terme "halogène" désigne les atomes de fluor, chlore, brome ou iode,

30 Le terme "hétérocycle" désigne un cycle à caractère aromatique ou non comprenant de 3 à 10 hétéroatomes de même nature ou différents choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre et d'azote, notamment les groupes furyle, tétrahydrofuranyle, thiényle, imidazoly-le, pyridyle, quinoléiny-le, tétrazolyle, thiazolyle, pyridazinyle et pyrimidinyle.

35 Les sels physiologiquement acceptables sont

15

ceux formés avec les composés de formule I à V avec notamment les acides oxalique, fumarique, maléique, citrique, méthanesulfonique, chlorhydrique, bromhydrique et lactique.

5 Les composés de l'invention peuvent être préparés par un procédé qui consiste à faire réagir un composé de formule générale VI

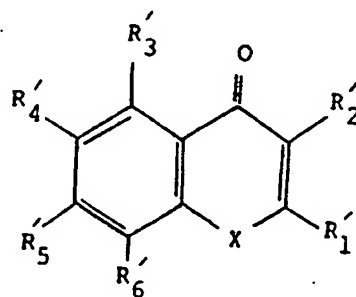
 $R_7 - X_1$

VI

10

dans laquelle R_7 est tel que défini ci-dessus et X_1 représente un groupe partant, notamment un groupe choisi parmi halogène, azido, cyano, alkyl (en C_1-C_7) sulfonyloxy, aryl (en C_5-C_9) sulfonyloxy, alkyl (en C_1-C_7) aryl (en C_5-C_9) sulfonyloxy et, $-CO-R_{15}$, R_{15} étant choisi parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, un groupe alkoxy en C_1-C_8 , un groupe amino, un groupe (di)alkyl (en C_1-C_7) amino et un groupe $OCOR_7$, avec un composé de formule générale VII :

20



VII

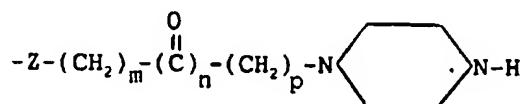
25

dans laquelle X est tel que défini ci-dessus et R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 , R'_5 et R'_6 représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_7 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_6 , un groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuellement aromatique ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, les groupes phényle, benzyle et hétérocyclique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes identiques ou

30

35

différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, amino, (di)alkyl (en C₁-C₇) amino, acétamido, phényle, trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₇, alkoxy en C₁-C₇, ou acyloxy en C₁-C₇, l'un parmi R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅ et R'₆ représentant un groupe de formule



z, m, n et p étant tels que définis ci-dessus, pour obtenir un composé de formule générale I que l'on convertit si on le souhaite en un sel correspondant par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule générale VI sont des composés disponibles dans le commerce ou pouvant être préparés par l'homme du métier à l'aide de méthodes connues.

En tant que composés de formule VI, on préfère en particulier les halogénures d'acide tels que les chlorures, bromures et iodures d'acide, les dérivés azidiques, les anhydrides d'acide symétriques, les esters ou les dérivés sulfonates, notamment les tosylates et mésylates.

Lorsque le composé de formule VI est utilisé sous forme d'acide carboxylique (X₁ = COOH), il est avantageux de conduire la réaction en présence d'un agent de condensation, tel le dicyclohexylcarbodiimide ou le 1,1'-carbonyl-diimidazole.

Les conditions réactionnelles dépendent de la nature des composés de formule VI et VII, en particulier de la réactivité du composé de formule VI.

On conduit généralement la réaction dans un solvant organique inerte, par exemple, la pyridine, le tétrahydrofurane, le dioxane, l'éther diéthylique, le

FEUILLE DE REMPLACEMENT

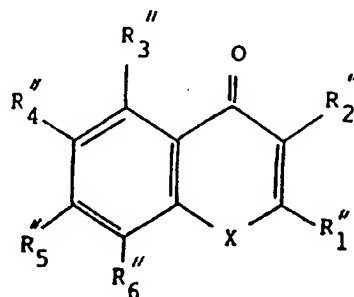
N,N-diméthylformamide, le benzène, le toluène, le xylène, le dichlorométhane, le chloroforme et l'acétonitrile.

Il peut être avantageux d'ajouter au milieu réactionnel une base, par exemple une base organique, telle la triméthylamine, la triéthylamine, la pyridine, la picoline, la lutidine, la diméthylaniline, ou une base minérale telle le carbonate de potassium, le carbonate de sodium, l'hydrogénocarbonate de sodium, l'hydroxyde de sodium ou de potassium.

La température peut varier en fonction de la nature du composé du formule générale VI. Elle est avantageusement comprise entre zéro degré Celsius et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule générale VI et VII sont engagés dans la réaction en quantités équimolaires ou avec un excès de l'un par rapport à l'autre.

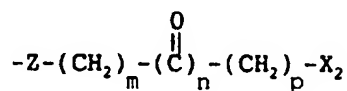
Les composés de formule générale VII peuvent être préparés par un procédé consistant à faire réagir un composé de formule générale VIII :



VIII

dans laquelle X est tel que défini précédemment, et R¹, R², R³, R⁴, R⁵, et R⁶ représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle en C₃-C₆, un groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuellement aromatique ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, les groupes phényle, benzyle et hétérocyclique étant éventuellement

substitués par un ou plusieurs groupes identiques ou différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, amino, (di)alkyl (en C₁-C₇) amino, acétamido, phényle, trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₇, alkoxy en C₁-C₇, ou acyloxy en C₁-C₇, l'un parmi R["]₁, R["]₂, R["]₃, R["]₄, R["]₅, R["]₆ représentant un groupe de formule :

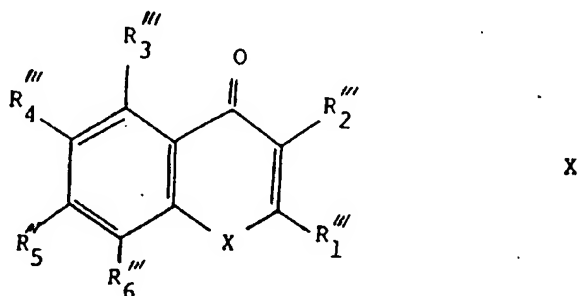


dans laquelle

Z, m, n et p sont tels que définis précédemment, et X₂ représente un groupe choisi parmi les groupes halogène, alkyl (en C₁-C₇) sulfonyloxy, aryl (en C₅-C₉) sulfonyloxy, et alkyl (en C₁-C₇) aryl (en C₅-C₉) sulfonyloxy, avec un composé de formule générale IX :



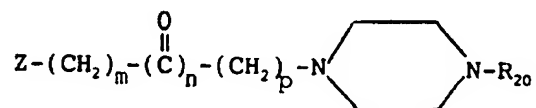
dans laquelle R₂₀ représente un atome d'hydrogène, ou un groupe protecteur de la fonction amine, pour obtenir un composé de formule générale X :



dans laquelle X est tel que défini précédemment et R["]₁, R["]₂, R["]₃, R["]₄, R["]₅ et R["]₆ représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle en C₃-C₆, un groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuellement aromatique ayant de 3 à 10 atomes dont 1

à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, les groupes phényle, benzyle et hétérocyclique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes identiques ou différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, amino, (di)alkyl (en C₁-C₇) amino, acétamido, phényle, trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₇, alkoxy en C₁-C₇, ou acyloxy en C₁-C₇, l'un parmi les groupes R^{''}₁, R^{''}₂, R^{''}₃, R^{''}₄, R^{''}₅ et R^{''}₆ représentant le groupe de formule :

10



dans laquelle Z, m, n, p et R₂₀ sont tels que définis ci-dessus, que l'on déprotège éventuellement pour obtenir un composé de formule générale VII.

Les pipérazines de formule générale IX sont des composés disponibles dans le commerce ou pouvant être préparés de manière simple par l'homme du métier.

Les groupes protecteurs de la fonction amine sont bien connus de l'homme du métier et on peut citer à titre d'illustration les groupes benzyloxycarbonyl dont le groupe phényle est substitué ou non substitué, éthoxy, méthoxy, tertibutoxycarbonyl ou triméthylsilyle.

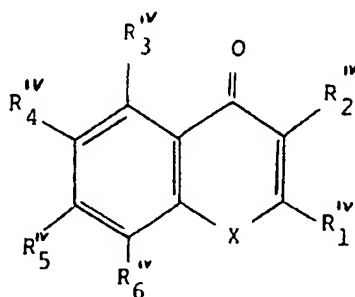
La réaction est effectuée de préférence dans un solvant organique inerte, tels ceux décrits ci-dessus pour la préparation du composé de formule générale I, à des températures pouvant aller de la température ambiante à la température de reflux du solvant.

Les produits de formule générale VIII et IX sont engagés dans la réaction en quantités équimolaires ou avec un excès de l'un par rapport à l'autre, par exemple on utilisera avantageusement de 3 à 6 moles de pipérazine de formule IX pour une mole de composé de formule VIII.

2C

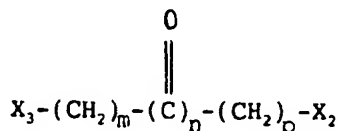
La méthode de déprotection du composé de formule générale X dépend du groupe protecteur utilisé et figure parmi celles connues de l'homme du métier. Elle est avantageusement effectuée en milieu acide.

Les composés de formule générale VIII peuvent être obtenus en faisant réagir un composé de formule générale XI :



XI

dans laquelle X est tel que défini précédemment et R^{IV}_1 , R^{IV}_2 , R^{IV}_3 , R^{IV}_4 , R^{IV}_5 et R^{IV}_6 représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_7 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_6 , un groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuellement aromatique ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, les groupes phényle, benzyle et hétérocyclique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes identiques ou différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, amino, (di)alkyl (en C_1-C_7) amino, acétamido, phényle, trifluorométhyle, alkyle en C_1-C_7 , alkoxy en C_1-C_7 , ou acyloxy en C_1-C_7 , un des groupes R^{IV}_1 , R^{IV}_2 , R^{IV}_3 , R^{IV}_4 , R^{IV}_5 , et R^{IV}_6 représentant un groupe ZH, Z étant tel que défini précédemment avec un composé de formule générale XII :



XII

dans laquelle X_2 est un groupe partant tel que défini

FEUILLE DE REMPLACEMENT

précédemment et X_1 est un groupe partant choisi parmi les groupes X_2 , mais différent de X_2 , de sorte que X_1 soit un meilleur groupe partant que X_2 de manière à favoriser la produit de monosubstitution.

5 Les conditions de réaction varient en fonction de la nature des composés de formule XI et de celle de X_1 et X_2 .

Elles sont déterminées aisément par l'homme du métier de façon à obtenir le produit de monoréaction
10 avec X_3 .

La réaction est conduite de façon avantageuse dans un solvant organique inerte, tel que les solvants cités précédemment pour la préparation des composés de formules I et VII.

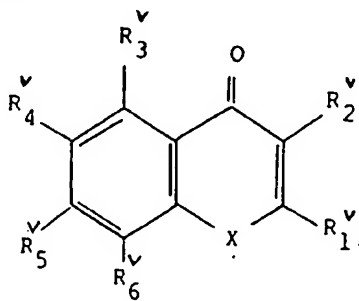
15 Il est en outre avantageux d'ajouter au milieu réactionnel une base organique ou minérale telle que celles mentionnées précédemment.

La température de réaction varie entre la température ambiante et la température de reflux du
20 solvant. Elle est choisie de manière à favoriser la monosubstitution.

Les composés de formule XI sont préparés par des techniques connues dans la littérature en particulier selon la méthode d'Algar-Flynn-oyamada (J. Algar et J.P. Flynn, Proc. Roy. Irish Acad. 1, 42 B (1934) ; T. Oyamada, J. Chem. Soc Japan 55, 1256 (1934)).
25

Les composés de formule générale VIII peuvent également être obtenus en faisant réagir un composé de formule générale XIII :

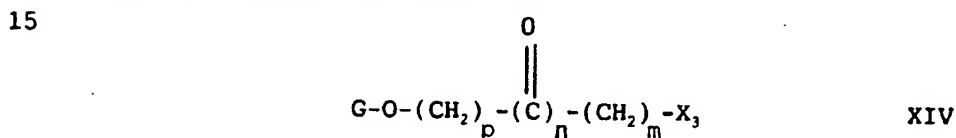
30



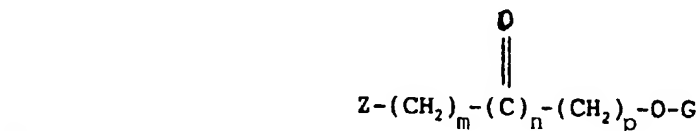
XIII

35

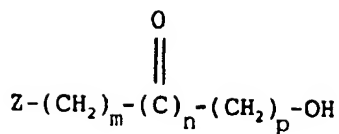
dans laquelle X est tel que défini précédemment et R^v_1 , R^v_2 , R^v_3 , R^v_4 , R^v_5 et R^v_6 représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_7 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_6 , un groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuellement aromatique ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, les groupes phényle, benzyle et hétérocyclique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes identiques ou différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, amino, (di)alkyl (en C_1-C_7) amino, acétamido, phényle, trifluorométhyle, alkyle en C_1-C_7 , alkoxy en C_1-C_7 ou acyloxy en C_1-C_7 , l'un parmi R^v_1 , R^v_2 , R^v_3 , R^v_4 , R^v_5 et R^v_6 étant un groupe ZH, Z étant tel que défini précédemment avec un composé de formule XIV :



X_3 , m, n et p étant tels que définis ci-dessus et G étant un groupe protecteur classique de la fonction alcool, choisis parmi les groupes bien connus de l'homme du métier, notamment les groupes tétrahydropyranyle et acétyle, pour obtenir un composé de formule générale XIII dans laquelle l'un de R^v_1 , R^v_2 , R^v_3 , R^v_4 , R^v_5 et R^v_6 représente le groupe



Z, m, n, p et G étant tels que définis précédemment, le composé ainsi obtenu étant déprotégé par une méthode connue de l'homme du métier pour obtenir un composé de formule générale XIII dans laquelle R^v_1 , R^v_2 , R^v_3 , R^v_4 , R^v_5 et R^v_6 représentent le groupe



5

le composé ainsi obtenu étant mis à réagir avec un composé de formule $\text{X}_2\text{-Y}$, Y étant un groupe partant tel que ceux définis précédemment pour obtenir le composé de formule générale VIII.

10

L'invention a également pour objet les composés intermédiaires nouveaux de formules VII et VIII telles que définies ci-dessus.

Les composés de l'invention sont actifs en pharmacologie en tant qu'antagonistes du PAF acéther.

15

Le PAF acéther (Platelet Activating Factor, PAF, PAF acéther, AGEPC, acétylglycéryléther phosphoryl choline) est un phospholipide produit ou activé par différents types de cellules chez l'animal et chez l'homme, comme par exemple et de manière non exclusive les macrophages, les monocytes, les plaquettes, les mastocytes et les neutrophiles.

20

Sa structure a été déterminée comme la 1-O-hexadécyl/octadécyl-2-O-acétyl-sn-glycéryl-3-phosphorylcholine.

25

Le PAF est impliqué dans de multiples activités biologiques et apparaît ainsi comme un médiateur important dans divers processus physiologiques incluant par exemple et de manière non limitative l'anaphylaxie, la thrombose, le choc, les maladies oculaires, les maladies rénales, les ulcères gastriques, les rejets de greffes, l'asthme.

30

Son action sur la résorption des ostéoclastes lui confère un rôle dans la résorption osseuse et la minéralisation du cartilage. Il est donc impliqué dans l'arthrite rhumatoïde, la périodontite et l'ostéoporose.

35

Le PAF joue un rôle majeur dans les phénomènes inflammatoires. Il est l'un des agents les plus puissants décrits augmentant la perméabilité capillaire.

Le PAF provoque l'agrégation et la dégranulation des plaquettes et des neutrophiles chez l'animal et chez l'homme.

L'action du PAF se fait par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques.

L'activité antagoniste du PAF acéther des composés de l'invention est démontrée par le test de l'agrégation plaquettaire et par l'effet inhibiteur du bronchospasme.

Les résultats sont reportés ci-après.

Inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le PAF acéther.

L'activité antagoniste du PAF acéther est démontrée dans le test d'inhibition de l'agrégation plaquettaire selon une méthode inspirée par celle utilisée par LEVY (Febs Letters, 1983, 154 (2), 262-263) sur des plaquettes sanguines de cobaye.

Les tests déterminent une concentration de composé qui inhibe à 50 % (CI 50) une agrégation liminaire induite par le PAF acéther. Quand le produit est donné par voie orale, une DE_{50} est définie de manière analogue.

Inhibition du bronchospasme induit par le PAF acéther.

L'injection intraveineuse du PAF provoque une bronchoconstriction et une hypotension chez le cobaye anesthésié.

La dose efficace 50 (DE_{50}) est la dose de produit inhibant à 50 % cet effet.

Le test est réalisé d'après un procédé décrit par Desquand S. (European Journal of Pharmacology 127, 1986, 83-95).

Des activités représentatives des composés de la présente invention sont données dans le tableau ci-dessous.

Tableau : Résultats de l'activité antagoniste du PAF acéther des composés de l'invention :

COMPOSE EXEMPLE	Sel	Inhibition agrégation plaquettaire in vitro-cobaye IC 50 nM	Inhibition bronchospasme I.V. cobaye DE ₅₀ mg/kg
1	3HCl, 3H ₂ O	3,8	0,003
5	1,5 C ₂ H ₂ O ₄	10	0,004
11	C ₂ H ₂ O ₄ , H ₂ O	3,8	0,100

Les composés de l'invention sont caractérisés par une absence de toxicité chez l'animal.

L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique contenant à titre d'ingrédient actif un composé selon l'invention tel que défini ci-dessus et un véhicule pharmacologiquement acceptable.

Ces compositions pharmaceutiques administrables chez les mammifères sont utilisées en administration orale, intraveineuse, intraartérielle, cutanée, intestinale ou en aérosol. Ces nouveaux produits possèdent une longue durée d'action.

Les posologies journalières peuvent varier de 0,1 mg à 500 mg de principe actif selon l'âge du patient et la gravité de l'affection traitée.

Les produits de la formule générale 1 sont associés dans la forme pharmaceutique à des excipients, des arômes et des colorants adéquats pour former par exemple des comprimés. Ils peuvent en outre se présenter sous forme liposomale, de microcapsules ou nanocapsules,

de comprimés pelliculés, de gélules, de solutions, de
solutés injectables, de suppositoires, d'aérosols ou de
crèmes. Les excipients utilisés peuvent être par exemple
la cellulose microcristalline, le lactose, la polyvidone,
5 le glycolate sodique d'amidon, le talc, le stéarate de
magnésium. Les excipients pour les formes liposomales,
les microcapsules et nanocapsules pourront être des
polyalkylcyanoacrylates, ou des phospholipides.

L'enrobage des comprimés peut être réalisé
10 avec des additifs tels que l'hydroxypropylméthylcellulo-
se, différents polymères acryliques, le propylèneglycol
et le dioxyde de titane.

Les préparations pour administration orale
peuvent contenir des arômes artificiels et des édulco-
15 rants tels que le saccharose ou l'aspartame.

Les préparations pour soluté injectable sont
réalisées avec de l'eau qui contient des agents de
stabilisation, de solubilisation, comme le chlorure de
sodium, le mannitol et le sorbitol et/ou des tampons
20 appropriés aux solutions injectables.

Les préparations pour suppositoires peuvent
contenir des excipients tels que les glycérides semi-
synthétiques.

Les préparations pour crèmes sont réalisées
25 entre autres par l'addition d'agents tensio-actifs non
ioniques.

Les préparations pour administration par
aérosol peuvent être réalisées à partir du principe actif
micronisé, associé à un agent tensio-actif comme le
30 trioléate de sorbitan, dans un gaz vecteur comme les CFC
11 et 12.

Les composés de l'invention inhibent forte-
ment les activités biologiques du PAF acéther, par effet
antagoniste sur les récepteurs du PAF acéther. Ils
35 peuvent être utilisés pour le traitement ou la prophy-

laxie des maladies caractérisées par un excès de PAF acéther, comme par exemple : la prévention de l'agréga-
tion plaquettaire, de l'hypotension, les maladies
cardiovasculaires (la thrombose, l'ischémie cardiaque et
5 cérébrale, les altérations intravasculaires, les troubles
du rythme cardiaque), les maladies pulmonaires (asthme
bronchique, bronchite aiguë et chronique, les états
anaphylactiques, l'oedème pulmonaire, le syndrome de
détresse respiratoire), les maladies inflammatoires, les
10 désordres immunologiques, les désordres dermatologiques
(allergies, urticaires, psoriasis), le choc (anaphylacti-
que, septique, endotoxique), les ulcères (gastriques, du
duodenum), les rejets de transplantation d'organes, les
brûlures, les maladies du rein (néphrite, glomérulonép-
15 hrite), les maladies du foie, la douleur, la fièvre,
l'arthrite rhumatoïde, la périodontite et l'ostéoporose.

Les composés de cette invention peuvent aussi
être utilisés en association avec toute autre substance
d'utilisation thérapeutique, par exemple les thrombolyti-
20 ques, les inhibiteurs de phosphodiesterases, les analo-
gues stables de la prostacycline, les inhibiteurs de la
cyclooxygénase, les inhibiteurs de la thromboxane
synthétase, les antagonistes du tromboxane A₂, les
anticoagulants (antivitaminiques K, héparines, héparines
25 de bas poids moléculaire), les vasodilatateurs périphé-
riques et centraux, les antagonistes des récepteurs S₂ de
la sérotonine, les antihistaminiques, les activateurs des
canaux potassiques, et les β mimétiques.

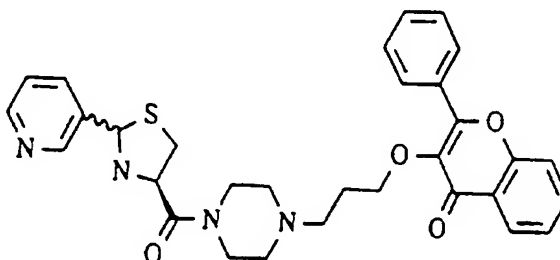
Les exemples suivant illustrent l'invention
à titre non limitatif. Dans les données de résonance
30 magnétique nucléaire (R.M.N), les déplacements chimiques
 δ sont exprimés en p.p.m par rapport au T.M.S. Les points
de fusion sont pris sur banc Kofler (PFk) ou appareil de
Gallenkamp (PFg).

Exemple 1

Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine de formule :

5

10

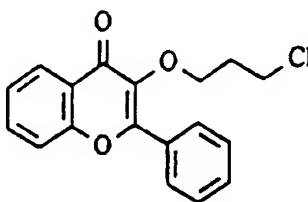


15

1) Préparation du 3-[(3-chloropropyl)oxy]-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyrane de formule :

20

25



On fait réagir 59,6 g (0,25 mole) de 3-hydroxy 4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyrane avec 41,1 g de K_2CO_3 dans 600 ml de diméthylformamide à 60°C pendant une heure. On ajoute rapidement 78,9 g de 1-bromo-3-chloropropane. On agite pendant 5 heures à 50°C. On concentre sous pression réduite. On reprend à l'eau et on extrait au chlorure de méthylène. On sèche sur sulfate de sodium et concentre sous pression réduite. On obtient ainsi 26,7

30

35

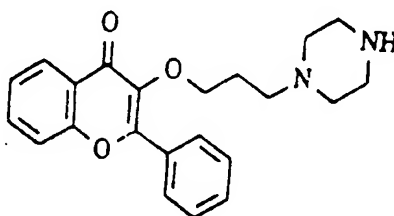
g d'une huile orangée, qui cristallise dans l'éther diisopropylique pour donner le composé ci-dessus.

PFk = 50°C

I.R. : 1645, 1615, 1470, 1400, 1200.

5 R.M.N.H¹ (CDCl₃) : 2,1 (2H, quintuplet)-3,6(2H, triplet)-4,1 (2H, triplet)-7,85 (9H, massif).

2) préparation de la 1-[3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine de formule :



On porte au reflux pendant 4 heures dans 500 ml de xylène 17 g (0,054 mole) de composé obtenu en 1) et 18,6 g (0,216mole) de pipérazine anhydre. On refroidit et on ajoute 300 ml d'eau. On décante le xylène et on extrait la phase aqueuse au chlorure de méthylène. On évapore les solvants après avoir séché sur sulfate de sodium. On obtient 4 g d'une huile jaune pure dans le système de CCM (CHCl₃/MeOH20)

I.R.: 695, 760, 850, 1145, 1200, 1640, 1715.

3) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine (composé du titre)

On fait réagir 4 g de composé obtenu en 2) avec 2,3 g (0,011 mole) d'acide 2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinecarboxylique dans 60ml de diméthylformamide à 0°C en présence de 1,5 g (0,011 mole) de hydroxybenzotriazole hydraté et de 2,3 g (0,011 mole) de dicyclohexylcarbodiimide. On laisse revenir à température ambiante

pendant une nuit. La dicyclohexylurée formée est filtrée. On concentre le milieu sous pression réduite, on reprend par 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave à l'eau, on filtre, on sèche sur sulfate de sodium. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice en utilisant comme éluant CHCl_3 60/MeOH 40. On obtient ainsi 5,5 g de composé du titre sous forme d'huile épaisse.

I.R.: 1680, 1650, 1480, 1430, 910.

On dissout 5,5 g (0,011 mole) de composé du titre dans 100 ml d'acétone. On ajoute 1,35 g (0,015 mole) d'acide oxalique en solution dans une quantité suffisante d'acétone. Un solide se forme. On laisse une heure sous agitation. On essore, rince à l'acétone et on sèche sous vide à température ambiante. On obtient 2,2 g de cristaux à température ambiante.

On obtient 4 g de cristaux d'oxalate de Pfk = 110°C.

I.R. = 3500, 2600, 1720, 1620, 1640, 1475, 1410, 1210.

Analyse élémentaire ($\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}, 1,5\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4, \text{H}_2\text{O}$)

	C	H	N	S	O
Calculée	57,53	5,25	7,89	4,51	23,13
Trouvée	57,58	5,16	7,77	4,92	

On dissout 9 g du composé du titre sous forme de base dans 150 ml d'acétone additionnés de 50 ml d'éthanol. On ajoute goutte à goutte 5 ml d'HCl concentré. Il se forme un précipité pâteux. On dilue encore par 100 ml d'acétone. On décante le solide formé et on le met sous agitation avec 250 ml d'acétone. On agite pendant une heure, on essore et on sèche sous vide à température ambiante. On recristallise 8,4 g de ce solide dans 150 ml d'acétone et 120 ml d'éthanol. On laisse reposer pendant une nuit, on refroidit à la glace, on ajoute de l'éther jusqu'à apparition d'un trouble. Un solide se forme, on essore, lave à l'éther, sèche. On obtient ainsi 6 g de

cristaux blanc, correspondant au trichlorhydrate trihydraté du produit du titre

PFk = 170°C

I.R.: 1660, 1635, 1610, 1550, 1470.

5 R.M.N.H¹(CDCl₃) : 1,9 (2H, multiplet)-2,3 3,5 (12H, massifs)-3,65(1H, triplet)-4,11(2H, triplet)-7,2 8,7 (13H, massifs).

Analyse élémentaire (C₃₁H₃₂N₄O₄S, 3 HCl, 3 H₂O)

10		C	H	Cl	N	O	S
	Calculée	51,70	5,74	14,77	7,78	15,55	4,45
	Trouvée	51,82	5,87	14,67	8,02	15,25	4,19

On dissout 2 g de composé du titre dans 60 ml de chloroforme. On ajoute goutte à goutte 1,1 g (0,0114 mole) d'acide méthanesulfonique en refroidissant dans un bain de glace. On essore le solide formé, on rince à l'éther éthylique, on recristallise dans 100 ml d'éthanol. On obtient ainsi 1,6 g d'un produit cristallin.

20 PFg : 175 - 180°C.

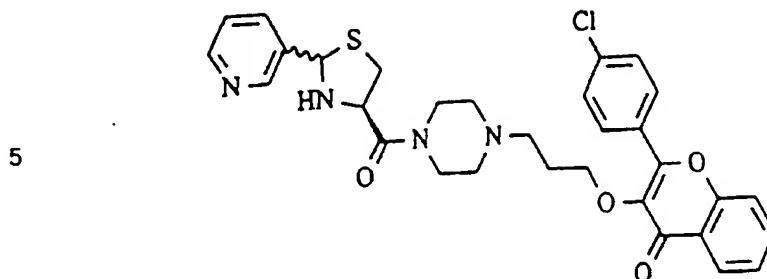
IR : 1660, 1635, 1615, 1560, 1470, 1200 cm⁻¹.

Analyse élémentaire (C₃₁ H₃₂ N₄ O₄ S, 3 CH₃ SO₃ H, 2H₂O)

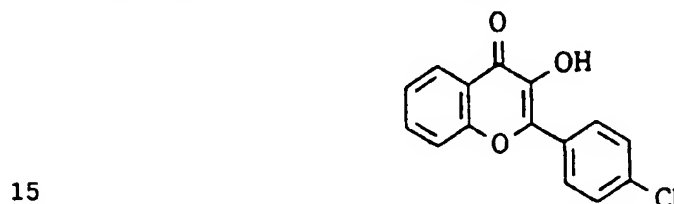
		C	H	N	O	S
25	Calculée	46,34	5,49	6,36	27,24	14,55
	Trouvée	46,18	5,41	6,54	26,94	14,25

Exemple 2

30 Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-2-(4-chlorophényl)-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]pipérazine, de formule :



10 1) Préparation du 2-(4-chlorophényl)-4-oxo-4H-1-benzopyrane, de formule :



20 A un mélange de 110 g (0,78 mole) de p-chlorobenzaldéhyde et 106,2 g (0,78 mole) de o-hydroxy acétophénone dans 1,5 l d'éthanol on ajoute 225 ml de soude à 30% en 45 mn. On agite à température ambiante pendant un jour. On ajoute 8 l d'éthanol et 200 ml de NaOH à 30%.

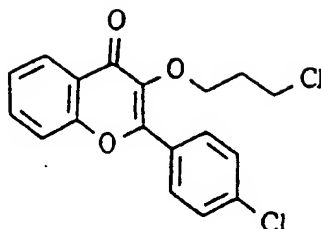
25 On chauffe à 50°C. On refroidit à 15°C et on ajoute rapidement 1 litre de H₂O₂ à 15%. On agite jusqu'à apparition d'un précipité. On laisse reposer une nuit. On essore, met en suspension dans 5 l d'eau. On acidifie par 500 ml de H₂SO₄ 9N. On essore et rince à l'eau. On sèche et recristallise dans 2,5 l d'acétone. On obtient 26,3 g de produit.

Pfk = 206°C.

30 I.R.: 3280, 1680, 1300, 895.

2) Préparation du 2-(4-chlorophényl)-3-[(3-chloropropyl)oxy]-4-oxo-4H-1-benzopyrane

5



On place dans un réacteur 26,3 g (0,0965 mole) de produit obtenu en 1) et 13,3 g de K_2CO_3 dans 430 ml de diméthylformamide. On chauffe pendant 30 mn à 40°C et on ajoute en 20 mn 16,8 g (0,106 mole) de 1-bromo-3-chloropropane. On chauffe pendant 5 heures à 40°C et on agite pendant une nuit à température ambiante. Le milieu est concentré sous pression réduite et repris au chlorure de méthylène. Après lavage à l'eau, on évapore à nouveau sous pression réduite après séchage sur sulfate de sodium. On obtient une huile qui cristallise. Après recristallisation dans 600 ml d'hexane, on obtient 24,5 g de produit.

Pfk = 80°C.

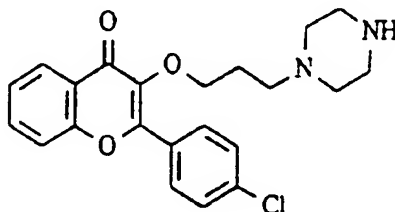
I.R.: 1635, 1615, 1470, 1195.

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) : 2,25(2H, quintuplet)-3,7(2H, triplet)-4,2(2H, triplet)-7,2-8,5(8H, massif).

25

3) Préparation de la 1-[3-[[2-(4-chlorophényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]pipérazine

30



35

On porte au reflux pendant 4 heures dans 285 ml de xylène 24 g (0,0687 mole) de produit obtenu en 2) et 23,7 g (0,27 mole) de pipérazine anhydre. Une masse semi-cristalline se forme dans le milieu. Après décanta-
5 tion, cette masse est reprise dans 600 ml d'HCl N. On lave à l'éther. La phase aqueuse est alors basifiée par NaOH à 10%. Le précipité huileux formé est extrait au CHCl₃. Après séchage sur sulfate de sodium et concentra-
10 tion sous vide on obtient 14,4 g d'une huile épaisse qui est le produit de formule ci-dessus.
I.R. : 3220, 1640, 1475, 1410, 1200.
R.M.N. H¹ (CDCl₃) : 1,8(2H, quintuplet)-2,2 2,6(4H, massif)-2,7 3,1(4H, massif)-4,1(2H triplet)-7,2 8,4(8H, massif).

15

4) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-2-(4-chloro-phényl)-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]pipérazine, (composé du titre)

20

On refroidit à 0°C un réacteur contenant 14,4 g (0,0361 mole) de produit obtenu en 3), 7,6 g (0,0361 mole) d'acide 2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinecarboxy-
lique, 4,9 g d'hydroxybenzotriazole hydraté et 150 ml de diméthylformamide.

25

On ajoute alors 7,5 g (0,0361 mole) de dicyclohexylcarbodiimide. On maintient pendant 1 heure à 0°C et on agite pendant une nuit à température ambiante et on concentre sous vide.

30

L'huile résiduelle est reprise au CHCl₃. On lave par une solution saturée de NaHCO₃, puis par une solution saturée de NaCl, on sèche sur sulfate et on concentre sous vide. On reprend le résidu par l'acétone, on élimine un insoluble. On obtient ainsi 21 g d'une huile orangée épaisse.

35

On élue sur colonne de silice avec comme

35

système AcOEt -60 - CHCl₃ 30 - MeOH 10.

On obtient ainsi 19,5 g d'une huile jaune du produit du titre.

I.R. : 3300, 1620, 1470, 1240, 760.

5 On dissout 19,5 g (0,033 mole) de composé du titre dans 300 ml d'acétone et on ajoute une solution de 4,5 g (0,0495 mole) d'acide oxalique dans une quantité suffisante d'acétone. On agite pendant 30 mn et on essore, rince à l'acétone puis à l'éther.

10 On obtient 17 g de cristaux blancs d'oxalate.
PFk = 140°C.

I.R. : 1720, 1640, 1470, 1200.

R.M.N.H¹ (DMSO deutérié) : 2,1 (2H, quintuplet)-2,8 4,6(15H, massif)-5,55 et 5,65(1H, 2 singulets)-7,0 9,0(12H, massifs)-10,0(massif échangeable).

15 Analyse élémentaire (C₃₁H₃₁ClN₄O₄S, 1,5 C₂H₂O₄, H₂O).

	C	H	Cl	N	O	S
Calculée	54,87	4,87	4,76	7,52	23,68	4,30
20 Trouvée	54,38	4,74		7,14		4,32

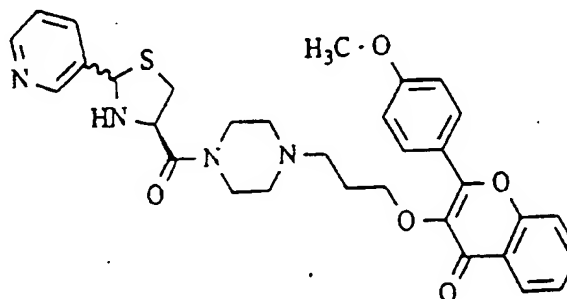
De la même manière que dans l'exemple 2, on obtenu les composés suivants :

25 Exemple 3

Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl] carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-2-(4-méthoxyphényl)-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]pipérazine de formule :

30

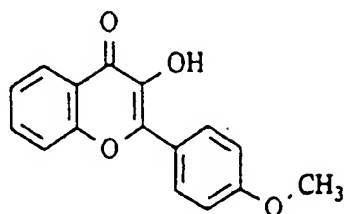
35



36

1) Préparation du 2-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyrane

5



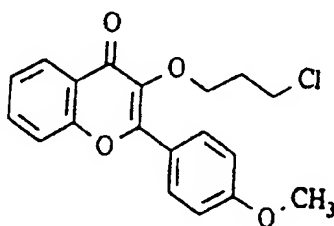
10

PFk = 233°C.

I.R. : 1700, 1610, 1570, 1260, 1020.

2) Préparation du 3-[(3-chloropropyl)oxy]-2-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyrane

20



PFk = 66°C (hexane)

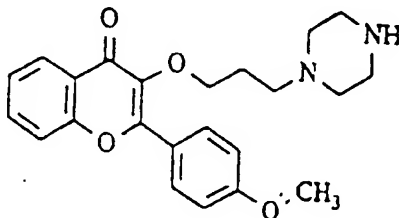
25

I.R.: 1635, 1605, 1555, 1505, 1270.

R.M.N. $H^1(CDCl_3)$: 2,2(2H, quintuplet)-3,7(2H, triplet)-3,95(3H, singulet)-4,2(2H, triplet)-6,8 8,4(8H, massif).

3) préparation de la 1-[3-[[2-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]pipérazine

35



Huile jaune.

I.R. : 1730, 1635, 1605, 1505, 1460, 1250, 1025.

4) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-
4(4R)-thiazolidinyl] carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-2-(4-méthoxy-
phényl)-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]pipérazine
(composé du titre)

Huile jaune.

I.R. : 3300, 1735, 1640, 1605, 1470, 1260, 1030, 750.

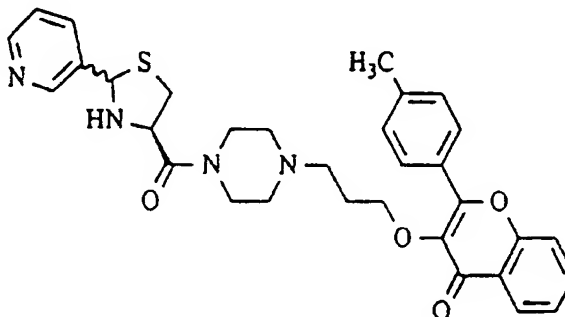
Oxalate :

PFk : 130 - 40°C (acétone + éthanol)

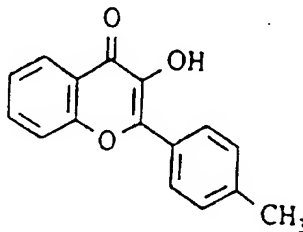
I.R. : 1720, 1640, 1605, 1260.

Exemple 4

Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-
thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-2-(4-méthylphényl)-
4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]pipérazine



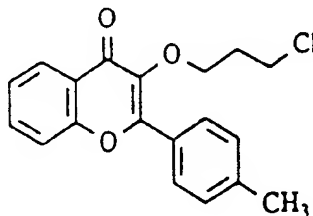
1) Préparation du 2-(4-méthylphényl)-4-oxo-
4H-1-benzopyrane



PFk = 195°C.

I.R. : 3295, 1610, 1560, 760.

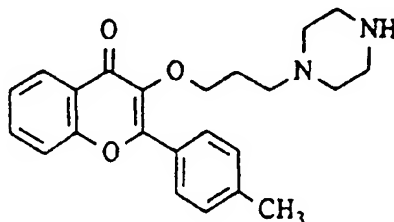
2) Préparation du 3-[(3-chloropropyl)oxy]-2-(4-méthylphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyrane



PFk = 70°C (hexane)

I.R. : 1630, 1465, 1390.

3) Préparation de la 1-[3-[[2-(4-méthylphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]pipérazine



Huile jaune cristallisant.

I.R. : 1640, 1615, 1560, 1465, 1400, 1200.

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) : 1,5 3,0 (15 H, massif)-3,4(1H, singulet échangeable par D_2O)-4,05(2H, triplet)-7,0 8,4(8H, massif).

4) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-2-(4-méthylphényl)-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]pipérazine (composé du titre)

Huile jaune.

I.R. : 2920-2950, 1630, 1465, 1410, 1300, 1200.

Oxalate :

PFk = 125-30°C (acétone + éthanol).

5 I.R. : 1720, 1640, 1615, 1470, 1410.

Analyse élémentaire (C₃₂H₃₄N₄O₄S, 1,5 C₂H₂O₄)

	C	H	N	O	S
Calculée	59,56	5,28	7,94	22,67	4,54
Trouvée	59,95	5,36	7,87		4,76

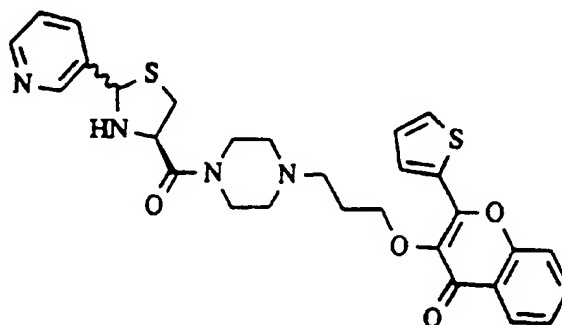
10

Exemple 5

Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-2-thiényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine

15

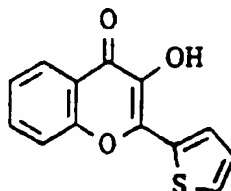
20



25

1) Préparation du 4-oxo-2-(2-thiényl)-4H-1-benzopyrane

30



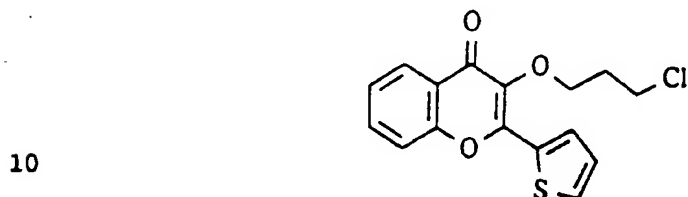
35

40

PFk = 208°C

I.R. : 1605, 1560, 1480, 1430, 1120.

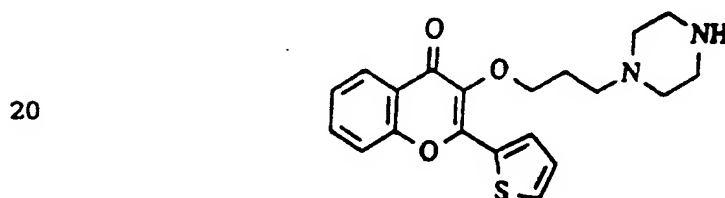
2) Préparation du 3-[(3-chloropropyl)oxy]-4-
5 oxo-2-(2-thiényl)-4H-1-benzopyrane



PFk = 72°C

I.R. : 1640, 1620, 1610, 1575, 1470.

3) Préparation de la 1-[3-[[4-oxo-2-(2-
15 thiényl)-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]pipérazine



Huile jaune.

I.R. : 1640, 1610, 1570, 1470, 1430.

25

4) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-
4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-2-thiényl)-4H-
1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]pipérazine

Solide amorphe.

30 I.R. : 1640, 1610, 1565, 1465, 1425, 1240, 1205.

Oxalate :

PFk = 135-140°C (acétone/éthanol : 3/1, V/V)

I.R. : 1720, 1640, 1610, 1565, 1425.

Analyse élémentaire (C₂₉H₃₀N₄O₄S₂, 1,5 C₂H₂O₄)

35

41

	C	H	N	O	S
Calculée	55,08	4,77	8,03	22,93	9,19
Trouvée	54,94	4,96	8,12		9,09

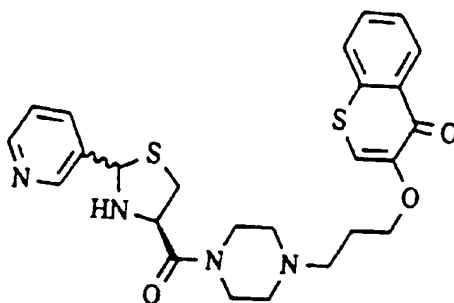
5

Exemple 6

Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-4H-1-benzothiopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine de formule

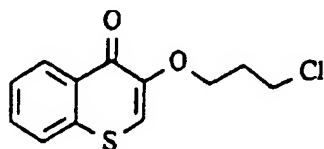
10

15



1) Préparation du 3-[(3-chloropropyl)oxy]-4-oxo-4H-1-benzothiopyrane

20



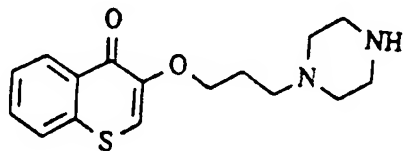
25

Pfk = 85°C

I.R. : 1620, 1595, 1200, 745.

2) Préparation de la 1-[3-[(4-oxo-4H-1-benzothiopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine

30



35

Huile.

I.R. : 1620, 1595, 1570, 1550, 1465, 1445.

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) : 1,6 3,6(12H, massifs)-4,0(2H, triplet)-6,95(1H, singlet) 7,2 7,7(3H, massif)-8,2 8,7(1H, massif).

3) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-4H-1-benzothiopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine (composé du titre)
Huile jaune.

I.R. : 1630, 1595, 1575, 1200, 800.

Oxalate :

PFg = 92-96°C (isopropanol)

I.R. : 1720, 1620-1660, 1190.

15 Analyse élémentaire ($C_{25}H_{28}N_4O_3S_2$, 1,5 $C_2H_2O_4$, H_2O)

	C	H	N	O	S
Calculée	51,75	5,11	8,62	24,62	9,86
Trouvée	51,42	5,02	8,41		9,72

20

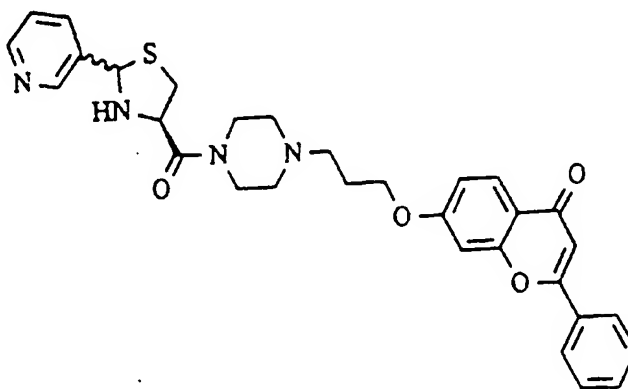
Exemple 7

Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-7-yl)oxy]propyl]pipérazine de formule :

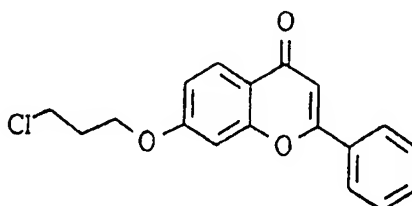
25

30

35



1) Préparation du 7-[3-chloropropyl]oxy]-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyrane

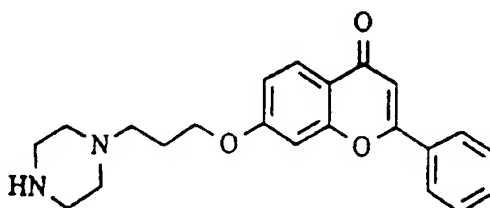


PFk = 114°C

I.R. : 1630, 1610, 1580, 1365, 1380.

RMNH¹ (CDCl₃) : 2,3(2H, quintuplet)-3,8(2H, triplet)-4,2
(2H, triplet)-6,7(1H, singulet)-6,8 7,1(2H, massif)-7,2
8,2(6H, massif).

2) Préparation de la 1-[3-[[4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-7-yl]oxy]propyl]pipérazine



Huile jaune

I.R. : 1630, 1605, 1445, 1380, 1360.

3) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-7-yl]oxy]propyl]pipérazine (composé du titre)
Huile orangée.

I.R. : 1630, 1610, 1450, 1035.

Oxalate :

Pf_k = 160°C

I.R. : 1635, 1450, 110, 1185.

Analyse élémentaire (C₃₁H₃₂N₄O₄S, 1,5 C₂H₂O₄, H₂O)

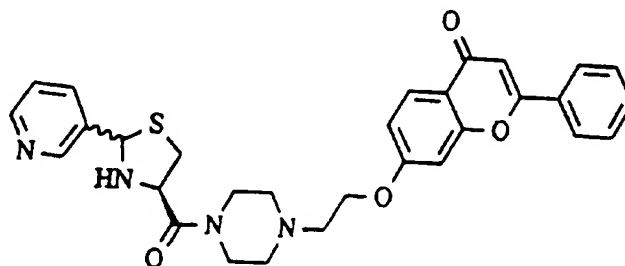
5		C	H	N
	Calculée	53,53	5,25	7,89
	Trouvée	57,49	4,99	7,43

Exemple 8

10 Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[2[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-7-yl)oxy]éthyl]pipérazine

15

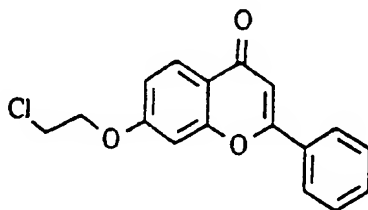
20



25

1) Préparation du 7-[(2-chloroéthyl)oxy]-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyrane

30



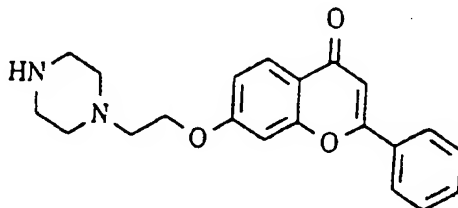
Pf_k = 130°C (isopropanol)

35 I.R. : 1625, 1595, 1260, 1175.

2) Préparation de la 1-[2-[[4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-7-yl]oxy]éthyl]pipérazine

5

10



PFk = 138°C

3) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[2[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-7-yl)oxy]éthyl]pipérazine (composé du titre)
Huile.

I.R. : 1630, 1605, 1445, 1375, 1030.

Oxalate :

20 PFk = 120°C

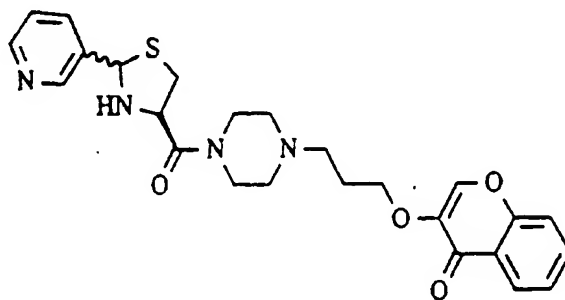
I.R. : 1730, 1640, 1455, 1390, 1255.

Exemple 9

Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine de formule :

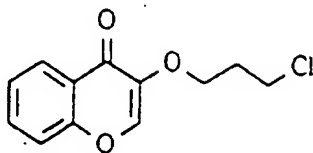
30

35



1) Préparation du 3-[(3-chloropropyl)oxy]-4-oxo-4H-1-benzopyrane

5



10

PFk = 95°C

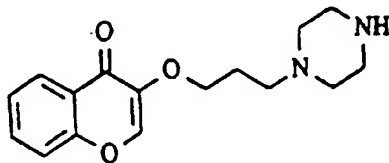
I.R. : 1650, 1610, 1460, 1265, 1200

R.M.N.H¹ (CDCl₃) : 2,3 (2H, multiplet)-3,8 (2H, triplet)-4,2(2H, triplet)-7,2 8,4(5H, massif).

15

2) Préparation de la 1-[3[[4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]pipérazine

20



25

Huile. -

I.R. : 1690, 1610, 1460, 1320

30

3) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine (composé du titre)

Huile.

R.M.N.H¹ (CDCl₃) : 2,05(2H, multiplet) 2,2 3,9 (15H, massif)-4,05 (2H, triplet)-5,6(multiplet)-5,9(singulet)-7,1 9,0(9H, massifs).

35

Oxalate :

PFg = 85 - 90°C

I.R.: 1640, 1205.

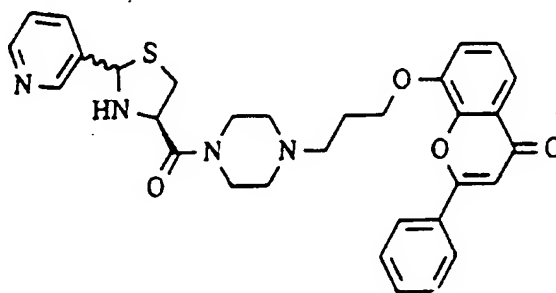
Analyse élémentaire (C₂₅H₂₆N₄O₄S, 1,5 C₇H₂O₄, 2H₂O)

		C	H	N	O	S
5	Calculée	51,60	5,41	8,60	29,46	4,92
	Trouvée	51,37	5,10	8,41		4,81

Exemple 10

Exemple de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-
10 thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-
benzopyran-8-yl)oxy]propyl]pipérazine

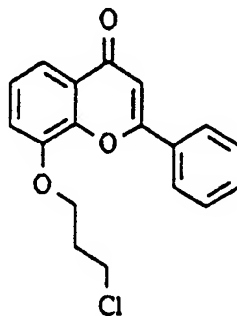
15



20

1) Préparation du 8-[(3-chloropropyl)oxy]-4-
25 oxo-2-phényl-4H-1benzopyrane

25



30

PFk = 128°C

35 I.R. : 1640, 1580, 1570, 1380, 1285

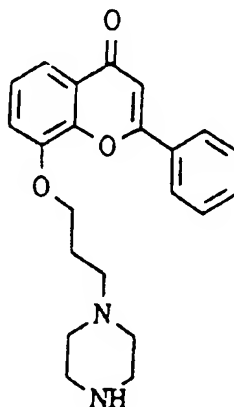
48

2) Préparation de la 1-[3-[[4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-8-yl]oxy]propyl]pipérazine

5

10

15



PFk = 130°C

I.R. : 1645, 1590, 1580, 1380.

3) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-8-yl]oxy]propyl]pipérazine (composé du titre)

20

Huile jaune.

Oxalate :

PFk = 190°C

25

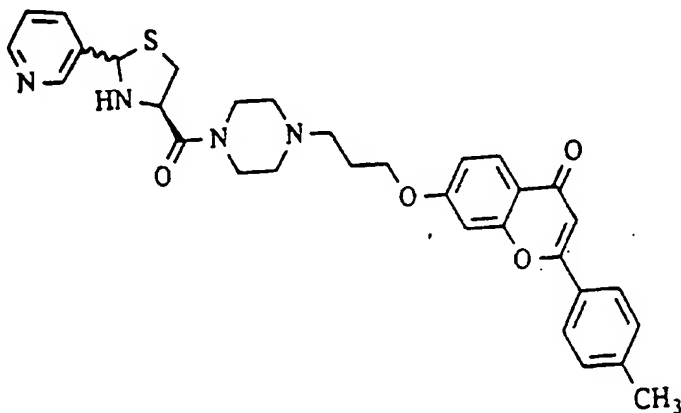
I.R. : 1720, 1640, 1580, 1280

Exemple 11

Préparation de la 1[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[2-(4-méthylphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl]oxy]propyl]pipérazine

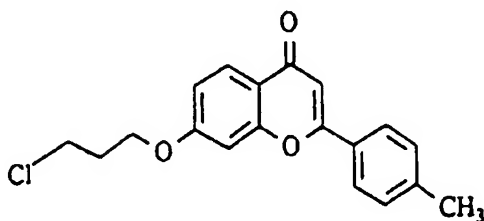
30

35



49

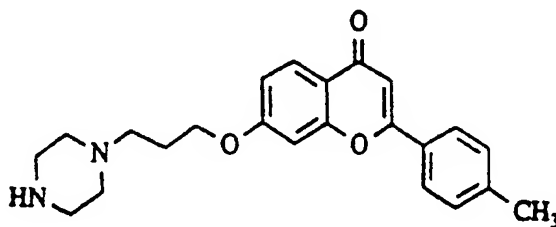
1) Préparation du 7-[(3-chloropropyl)oxy]-2-(4-méthylphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyrane



PFk = 130°C

I.R. : 1630, 1600, 1440, 1375, 1360, 1175.

2) Préparation de la 1-[3-[[2-(4-méthylphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl]oxy]propyl]pipérazine



PFk = 110°C

I.R. : 1640, 1635, 1445, 1175.

3) Préparation de la 1[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3[[2-(4-méthylphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl]oxy]propyl]pipérazine (composé du titre)

Huile.

I.R. : 1630, 1440, 1370, 1170, 760.

Oxalate :

Pfk = 145°C

I.R. : 1630, 1445, 1375.

Analyse élémentaire (C₃₂H₃₄N₄O₄S, C₂H₂O₄, H₂O)

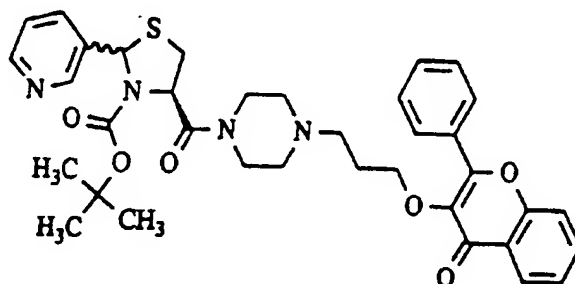
		C	H	N	O	S
5	Calculée	60,16	5,64	8,26	22,67	4,72
	Trouvée	60,38	5,71	8,22		4,57

Exemple 12

Préparation de l'ester 1,1-diméthyléthylque
 10 de l'acide 4(4R)-[[4-[3-(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]-1-pipérazinyl] carbonyl]-2-(3-pyridi-
 nyl)-3-thiazolidinecarboxylique, de formule :

15

20



25

Préparé à partir d'acide 3-(N-tertiobutyloxy-carbonyl)-2-(3-pyridinyl)-4-thiazolidine-carboxylique et à partir du composé obtenu à l'étape 2) de l'exemple 1. Huile Jaune.

I.R. : 1700, 1660, 1640, 1370, 760.

30

Oxalate :

Pfk = 125°C

PFg = 110-115°C.

I.R. : 1700, 1640, 1610, 1470, 1200.

Analyse élémentaire (C₃₆H₄₀N₄O₆S, 2C₂H₂O₄)

35

51

	C	H	N	O	S
Calculée	57,41	5,30	6,70	26,77	3,83
Trouvée	57,71	5,60	6,90		3,77

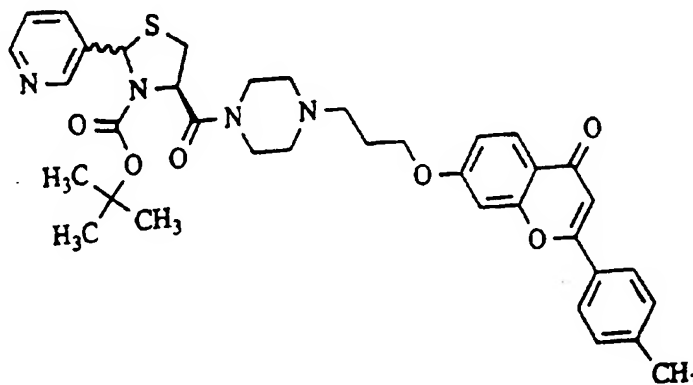
5

Exemple 13

Préparation de l'ester 1,1- diméthyléthylque de l'acide 4(4R)-[[4-[3-[[4-oxo-2-(méthylphényl)-4H-1-benzopyran-7-yl]oxy]propyl]-1-pipérazinyl]carbonyl-2-(3-pyridinyl)-3-thiazolidinecarboxylique de formule :

10

15



20

Préparé à partir d'acide 3-(N-tertiobutyloxy-carbonyl)-2-(3-pyridinyl)-4-thiazolidine-carboxylique et à partir du composé préparé à l'étape 2) de l'exemple 11. Huile.

I.R. : 1700, 1660, 1640, 1445, 1170.

25

Oxalate :

Pfk = 150°C

I.R. : 1700, 1630, 1445, 1375.

Analyse élémentaire

	C	H	N	O	S
Calculée	59,61	5,62	6,95	26,33	3,97
Trouvée	59,82	5,52	7,19		3,83

30

Exemple 14

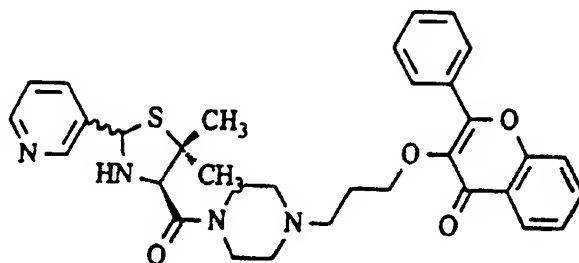
Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-5,5-diméthyl-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-2-

35

phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine, de
formule :

5

10



15

Préparé à partir d'acide 5,5-diméthyl-2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinecarboxylique et du composé de l'étape 2) de l'exemple 1.

Huile.

I.R. : 1645, 1620, 1565, 1470, 1420

Oxalate :

25 PFK = 120 -125°C

PFG = 118 -120°C

I.R. : 1730, 1640, 1615, 1470

Analyse élémentaire (C₃₃H₃₆N₄O₄S, 2C₂H₂O₄, H₂O)

	C	H	N	O	S
30 Calculée	56,76	5,40	7,15	26,57	4,09
Trouvée	56,81	5,50	7,15		3,66

Exemple 15

Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-5,5-diméthyl-4(4S)-thiazolidinyl]carbonyl]-4[3-[(4-oxo-2-

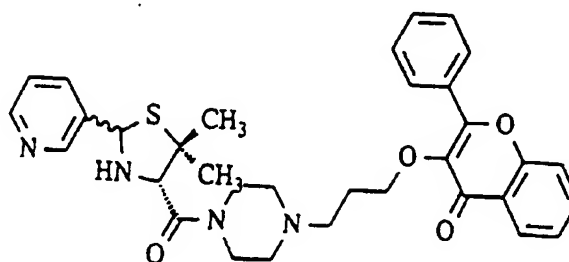
35

53

phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine de
formule

5

10



15

Préparée à partir d'acide 5,5-diméthyl-2-(3-pyridinyl)-4(4S)-thiazolidinecarboxylique et du composé de l'étape 2) de l'exemple 1.

Huile.

20

Oxalate :

PFg = 110 - 112°C

I.R. : 1735, 1640, 1615, 1470, 1205

Analyse élémentaire (C₃₃H₃₆N₄O₄S, 2C₂H₂O₄, H₂O)

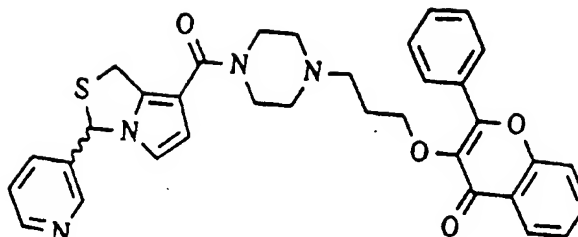
		C	H	N	O	S
25	Calculée	56,76	5,40	7,15	26,57	4,09
	Trouvée	56,85	5,49	6,93		3,90

Exemple 16

30 Préparation de la 1-[[3-(3-pyridinyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-yl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine, de
formule

35

5



Préparée à partir de l'acide 3-(3-pyridinyl)-
1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolecarboxylique et du composé
obtenu à l'étape 2) de l'exemple 1.

Solide amorphe.

I.R. : 1640, 1610, 1565, 1470, 1435, 1250

Oxalate :

PFk = 178°C

I.R. : 1720, 1640, 1615, 1250, 1200.

R.M.N. (DMSO deutérié) : 1,5 4,5 (16H, massif)-6,3
6,8(3H, massif)-7,2 8,8(11H, massif)-10,2(2H échangea-
bles, massif).

Analyse élémentaire (C₃₄H₃₂N₄O₄S, C₂H₂O₄)

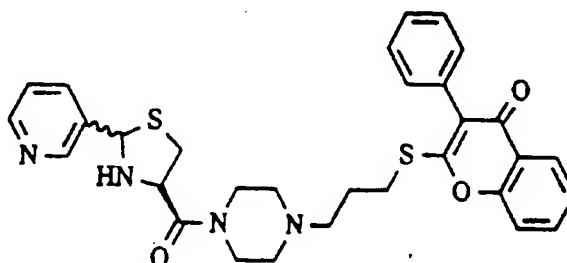
	C	H	N	O	S
Calculée	63,33	5,02	8,21	18,75	4,70
Trouvée	63,34	4,82	8,24		4,78

25

Exemple 17

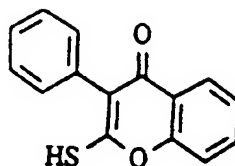
Préparation de 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-
thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-3-phényl-4H-1-
benzopyran-2-yl)thio]propyl]pipérazine, de formule

30



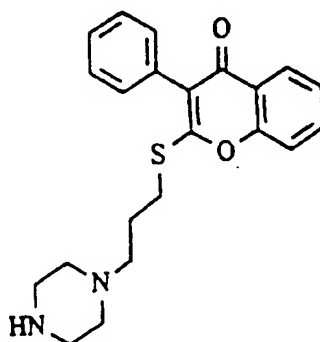
35

1) Préparation du 4-oxo-3-phényl-2-thiol-4H-1-benzopyrane



Dans un réacteur contenant 31,8 g (0,15 mole) de (2-hydroxy)phényl benzyl cétone, 34,2 g (0,45 mole) de sulfure de carbone et 140 ml de diméthylsulfoxyde, on ajoute goutte à goutte en 1 heure une solution de 17,5 g (0,267 mole) d'hydroxyde de potassium dans 25 ml d'eau. On agite pendant 4 heures à température ambiante et on verse le milieu réactionnel sur un mélange de 1 l d'eau glacée et 300 ml d'HCl concentré. On laisse reposer pendant une nuit et on essore. Après recristallisation dans 1,5 l d'éthanol, on obtient 28,5 g du produit ci-dessus.
PFk = 196 - 8°C.

2) Préparation de la 1-[3[[4-oxo-3-phényl-4H-1-benzopyran-2-yl]thio]propyl]pipérazine.



On chauffe à 40°C pendant 15 minutes 5g (0,019 mole) de composé de l'étape 1) et 3,3g (0,0589 mole) d'hydroxyde de potassium dans 250 ml d'éthanol. On ajoute ensuite 5,2g (0,0215 mole) de dichlorhydrate de 1-(3-chloropropyl)pipérazine sous forme d'hémihydrate par pointes de spatule en 2 heures. On porte au reflux pendant 6 heures. On essore un insoluble que l'on reprend à l'eau. On reprend au chlorure de méthyle, on lave par une solution de soude normale, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore les solvants sous pression réduite. On obtient ainsi 2,9 g de composé de formule ci-dessus sous forme de masse amorphe.

I.R. : 2950, 2820, 1635, 1620, 1540, 1470, 1370.

3) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-3-phényl-4H-1-benzopyran-2-yl)thio]propyl]pipérazine (composé du titre) Huile.

I.R. : 1635, 1465, 1365, 950.

Oxalate :

PFg = 122 - 4°C

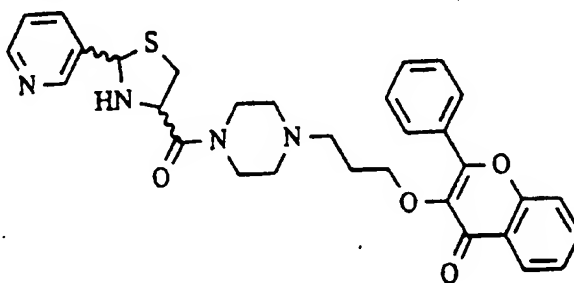
I.R. : 1720, 1620, 1465, 1370, 1285, 1220.

Analyse élémentaire (C₃₁H₃₂N₄O₃S₂, 1,5 C₂H₂O₄, O, 5H₂O)

	C	H	N	O	S
Calculée	56,96	5,06	7,81	20,35	8,94
Trouvée	57,25	5,44	7,65		8,82

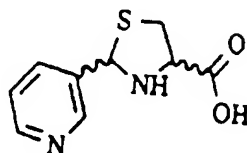
Exemple 18

Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(R,S)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine, de formule :



1) Préparation de l'acide 2-(3-pyridinyl)-
4(R,S)-thiazolidinecarboxylique

5



10

Dans un réacteur contenant 12,1 g (0,1 mole) de D,L cystéine et 150 ml d'eau, on ajoute 10,7 g (0,01 mole) de 3-pyridinecarboxaldéhyde solubilisés dans 100 ml d'éthanol. Après une nuit, on essore un insoluble, on concentre sous pression réduite. Le résidu est lavé à l'éther diisopropylique, puis recristallisé dans 300 ml d'éthanol. On obtient 15 g de produit de formule ci-dessus.

15

PFk = 165 - 170°C

I.R. : 2200 - 2700, 1720, 1320.

20

2) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(R,S)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine, (composé du titre).

25

Préparée à partir du composé de l'étape 1) ci-dessus et du composé de l'étape 2) de l'exemple 1.

Huile épaisse.

Oxalate :

PFk = 70 - 75°C

30

I.R. : 3450, 1720, 1640, 1610, 1470, 1200.

Analyse élémentaire (C₃₁H₃₂N₄O₄S, 1,5 C₂H₂O₄, 2H₂O)

	C	H	N	O	S
Calculée	56,41	4,98	7,42	26,29	4,41
Trouvée	56,11	5,40	7,70	26,39	4,41

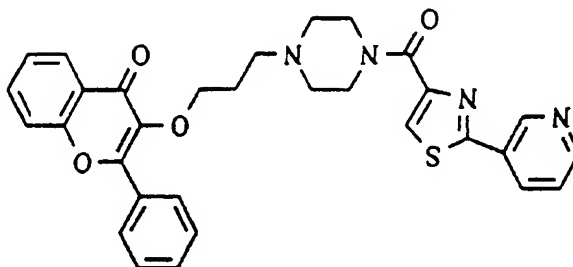
35

Exemple 19

Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4-thiazolyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl) oxy]propyl]pipérazine, de formule :

5

10



15

Le composé est obtenu à partir d'acide 2-(3-pyridinyl)-4-thiazolecarboxylique et à partir de composé de l'étape 2) de l'exemple 1.

Huile épaisse.

20

I.R. : 1680, 1640, 1470, 1405, 1205.

R.M.N.¹ (CDCl₃) : 1,9 (2H, multiplet)-2,2 2,8(6H, massif)-3,6 4,3(6H, massif)-7,1 8,4 (12H, massif)-8,6 8,7 (1H, massif)-9,0 9,1 (1H, massif).

Oxalate (C₃₁H₂₈N₄O₄S, C₂H₂O₄)

25

PFg = 184°C (EtOH)

I.R. : 1635, 1605, 1465, 1400.

R.M.N. (DMSO deutérié) : 1,8 2,2 (2H, massif)-2,8 3,2(6H, massif)-3,8 4,2(6H, massif)-7,3 8,5 (12H, massif)-8,7 8,8 (1H, massif)-9,1 9,15(1H, massif).

30

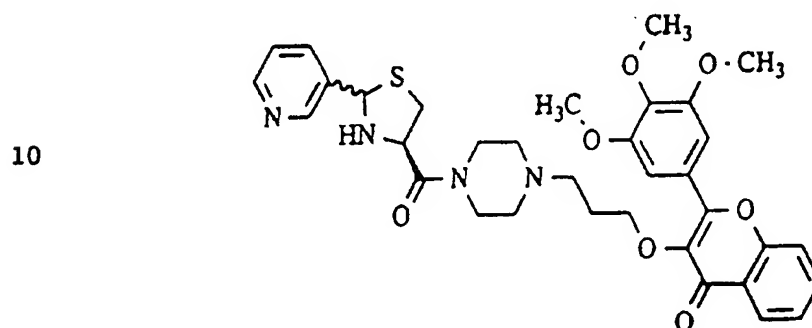
Analyse élémentaire :

	C	H	N	O	S
Calculée	61,67	4,71	8,72	19,92	4,99
Trouvée	61,81	4,82	8,78		4,99

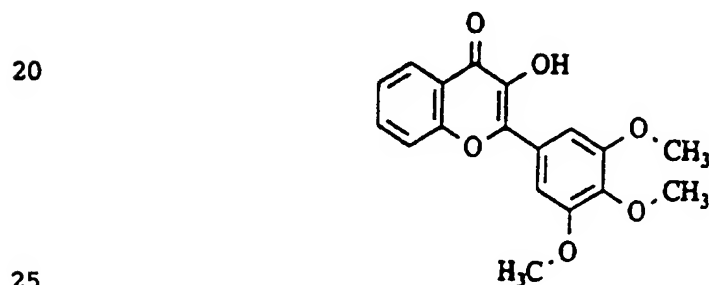
35

Exemple 20

Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]pipérazine, de
5 formule



1) Préparation du 2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-4-oxo-4H-1 benzopyrane



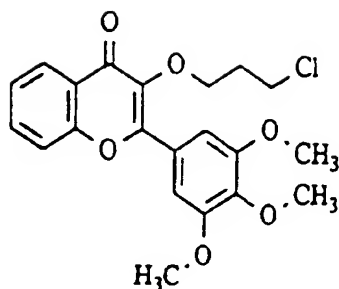
PFk = 186°C

I.R. : 3280, 1620, 1405, 1130.

30 2) Préparation du 3-[(3-chloropropyl)oxy]-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-4-oxo-4H-1 benzopyrane

35

5



10

PFk = 114 - 6°C (éther isopropylique/éthanol, 200/30, V/V)

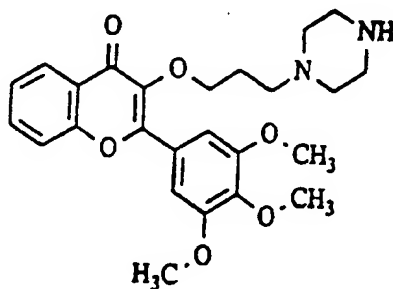
I.R. : 1630, 1505, 1130.

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) : 2,2 (2H, quintuplet)-3,6 (2H, triplet)-3,95 (9H, singulet)-4,1 (2H, triplet)-7,2 7,7 (5H, massif)-8,05 8,25 (1H, massif).

20

3) Préparation de la 1-[3-[[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]pipérazine.

25



Huile épaisse.

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) : 1,5 3,3 (13H, massif)-3,9(9H, singulet)-4,05 (2H, triplet)-7,1 7,8 (5H, massif)-8,05 8,3(1H, massif).

4) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[4-oxo-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]pipérazine.

zine (composé du titre)

Huile.

R.M.N.^{H1} (CDCl₃) : 2,6 3,8 (14H, massif)-3,9 (9H, singulet)-4,1 (2H, triplet)-5,5 et 5,9 (1H, 2 singulets)-7,2 9(10H, massif).

Oxalate :

PFg = 108 - 112°C

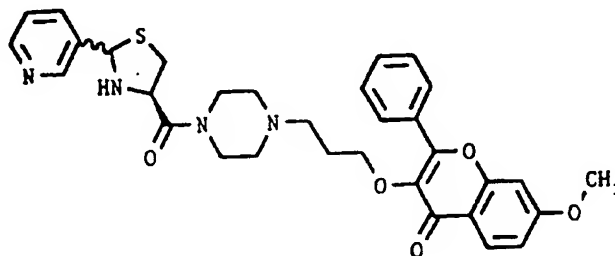
I.R. : 1720, 1640, 1610, 1465, 1130.

Analyse élémentaire (C₃₄H₃₈N₄O₇S, 2C₂H₂O₄, 3H₂O)

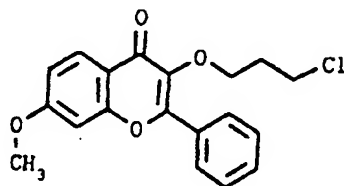
	C	H	N	O	S
Calculée	51,81	5,49	6,36	32,69	3,64
Trouvée	51,56	5,27	6,02		3,61

Exemple 21

Préparation de la 1-[2-(3-pyridinyl-4(4R)-thiazolidinyl)carbonyl]-4-[3-[(7-méthoxy-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine.



1) Préparation du 3-[(3-chloropropyl)oxy]-7-méthoxy-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyrane.



Le composé est préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

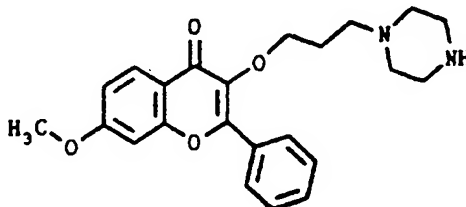
PF_K - 88-90°C.

IR = 1630, 1605, 1445, 1255, 1205 cm⁻¹.

5

2) Préparation de la 1-[3-[(7-méthoxy-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine.

10



15

Le composé est préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1. Le produit se présente sous forme d'un solide amorphe.

IR = 1645, 1630, 1450, 1260, 1215 cm⁻¹.

20

3) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl-4(4R)-thiazolidinyl)carbonyl]-4-[3-[(7-méthoxy-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine (composé du titre).

Ce composé est préparé selon le mode opératoire décrit pour l'exemple 1. Le produit se présente sous forme d'un solide amorphe.

25

IR = 1645, 1625, 1445, 1260, 1210 cm⁻¹.

Oxolate :

PF_K = 115-120°C.

30

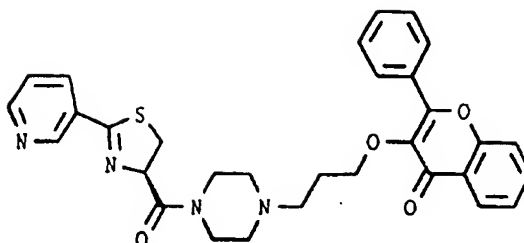
IR = 1720-1740, 1660-1610, 1450 cm⁻¹.

Exemple 22

Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4,5-dihydro-4(4R)-thiazolyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine.

35

5



10

Ce produit est préparé à partir de la 1-[3-
 [(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine
 15 et d'acide 2-(3-pyridinyl)-4,5-dihydro-4(4R)-
 thiazolecarboxylique, selon le mode opératoire décrit
 pour l'exemple 1. Le produit est purifié sur colonne de
 silice en utilisant le système d'éluant AcOEt 60 -
 CHCl₃ 30 - MeOH 10, puis le système CHCl₃ 60 - Me OH 40.
 20 Le produit est obtenu sous forme d'une huile épaisse.
 Oxalate :

PF_c = 186-188°C

IR = 1640, 1615, 1470, 1195 cm⁻¹.

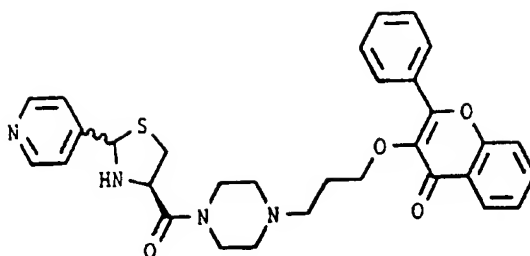
Analyse élémentaire (C₃₁H₃₀N₄O₄S, C₂H₂O₄, H₂O)

25		C	H	N	O	S
	calculée	59,80	5,17	8,45	21,73	4,85
	trouvée	60,07	4,94	8,48	21,71	5,25

Exemple 23

30 Préparation de la 1-[[2-(4-pyridinyl-4(4R)-
 thiazolidinyl)carbonyl]-4-[3-[4-oxo-2-phényl-4H-1-
 benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine.

35



10

Ce produit est préparé à partir de la 1-[3-
 [(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine
 et d'acide 2-(4-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinecar-
 15 boxylique, selon le mode opératoire décrit pour l'exemple
 1. Le produit est purifié sur colonne de silice en
 utilisant le système d'éluant AcOEt 60 - CHCl₃ 30 - MeOH
 10, puis le système CHCl₃ 60 - MeOH 40. Le produit obtenu
 se présente sous forme d'une huile épaisse.

20 IR = 1645, 1470, 1200, 1150, 1110.

Oxalate :

PF₀ = 128°C

IR = 1720, 1640, 1610, 1470, 1200 cm⁻¹.

Analyse élémentaire : (C₃₁H₃₂N₄O₄S, 1,5 C₂H₂O₄, H₂O)

25

	C	H	N	O	S
calculée	57,53	5,25	7,89	24,79	4,51
trouvée	57,39	4,82	7,52	24,99	4,83

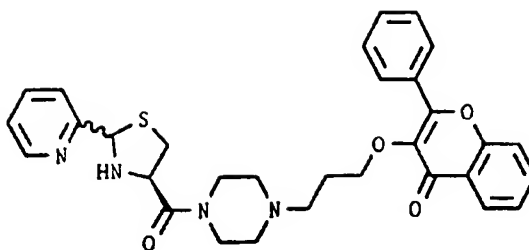
30

Exemple 24

Préparation de la 1-[[2-(2-pyridinyl-4(4R)-
 thiazolidinyl)carbonyl]-4-[3-[4-oxo-2-phényl-4H-1-
 benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine.

35

5



10

Ce produit est préparé à partir de la 1-[3-
 [(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine
 et d'acide 2-(2-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinecarboxylique,
 selon le mode opératoire décrit pour l'exemple 1. Le produit est purifié sur colonne de silice en
 utilisant le système d'éluant AcOEt 60 - CHCl₃ 30 - MeOH
 10. Le produit se présente sous forme d'une huile épaisse.

15

Oxalate :

PF₆ = 110-115°C

20

IR = 1645, 1610, 1470, 1200 cm⁻¹.

Analyse élémentaire : (C₃₁H₃₂N₄O₄S, 1,5 C₂H₂O₄)

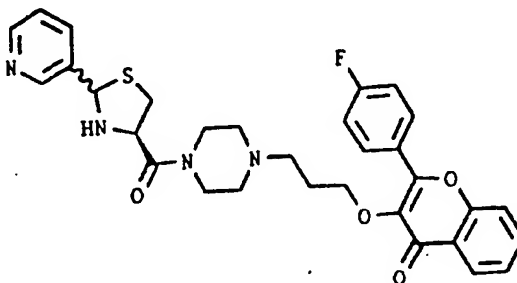
	C	H	N	O	S
calculée	59,03	5,10	8,10	23,13	4,69
trouvée	58,57	5,32	7,91		4,56

25

Exemple 25

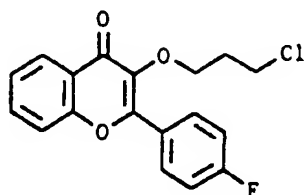
Préparation de la 1-[2-(3-pyridinyl-4(4R)-thiazolidinyl)carbonyl]-4-[3-[[2-(4-fluorophényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]pipérazine.

30



35

1) Préparation du 3-[(3-chloropropyl)oxy]-2-(4-fluorophényl)-4-oxo-4H-1-benzopyrane.

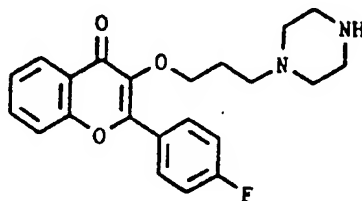


Ce produit est préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

$PF_k = 94-96^\circ C$

IR = 1645, 1620, 1505, 1470, 1200, 1165 cm^{-1} .

2) Préparation de la 1-[3-[(2-(4-fluorophényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine



préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1. Le produit se présente sous forme d'une huile épaisse.

IR = 1650, 1605, 1515, 1475, 1245, 1205 cm^{-1} .

3) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[2-(4-fluorophényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]pipérazine (composé du titre).

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1. Le produit se présente sous forme d'un solide amorphe.

Oxalate :

5 $PF_K = 130-135^\circ C$

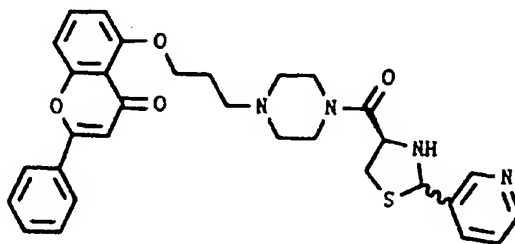
IR = 1720, 1630, 1610, 1465, 1410 cm^{-1} .

Analyse élémentaire : $(C_{31}H_{31}FN_4O_4S, 2 C_2H_2O_4)$

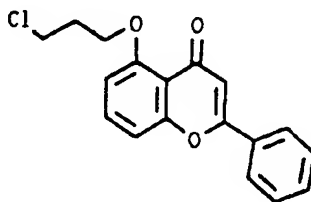
	C	H	F	N	O	S
calculée	55,70	4,67	2,52	7,42	25,44	4,25
10 trouvée	55,88	5,00	2,68	7,61		

Exemple 26

Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-5-yl)oxy]propyl]pipérazine.



1) Préparation du 5-[(3-chloropropyl)oxy]-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyrane



préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

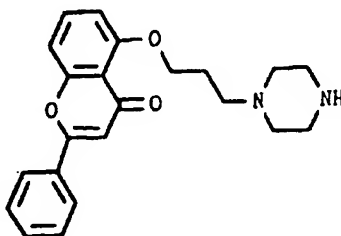
PF_x = 120-122°C (éther diisopropylique)

IR : 1650, 1605, 1480, 1450, 1375, 1100 cm⁻¹.

5

2) Préparation de la 1-[3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-5-yl)oxy]propyl]pipérazine

10



15

préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1. Le produit se présente sous la forme d'une huile épaisse.

20

IR : 1650, 1605, 1480, 1460, 1380, 1270, 1095 cm⁻¹.

3) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-5-yl)oxy]propyl]pipérazine (composé du titre), préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1. Le produit se présente sous forme d'un solide amorphe.

25

IR : 1645, 1605, 1460, 1380, 1270, 1095 cm⁻¹.

Oxalate.

30

PF_x = 85-90 °C

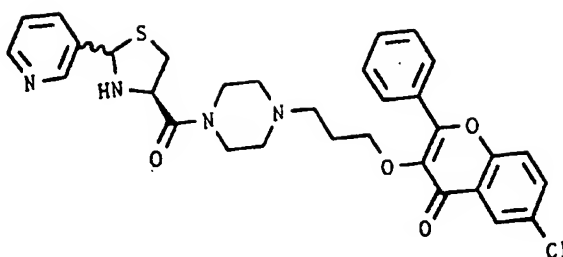
IR : 1740-1720, 1635, 1490, 1470, 1095 cm⁻¹.

Exemple 27

Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(6-chloro-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine.

35

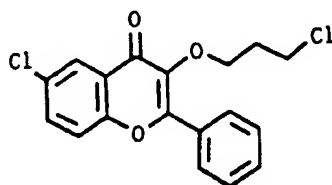
5



10

1) Préparation du 6-chloro-3-[(3-chloro-propyl)oxy]-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyrane.

15



20

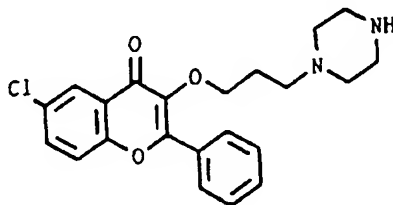
Le composé est préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

PF_x = 70-72°C (éther diisopropylique).

25 IR : 1640, 1610, 1365, 1195 cm⁻¹.

2) Préparation de la 1-[3-[(6-chloro-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine.

30



35

Le composé est préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

$PF_x = 90-94^\circ C$.

IR : 1640, 1605, 1560, 1470, 1445, 1195 cm^{-1} .

5 3) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(6-chloro-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine (composé du titre).

10 Le produit se présente sous forme d'un solide amorphe.

IR : 1645, 1605, 1470, 1435, 1195 cm^{-1} .

Oxalate

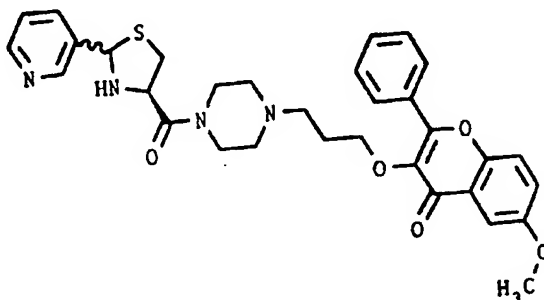
$PF_x = 125-130^\circ C$

IR : 1720, 1640, 1610, 1470, 1440, 1190 cm^{-1} .

15 Exemple 28

Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(6-méthoxy-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine.

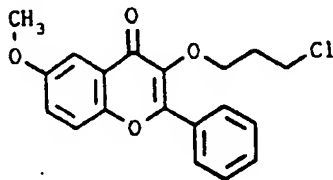
20



25

1) Préparation du 3-[(3-chloropropyl)oxy]-6-méthoxy-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyrane.

30



35

Le composé est préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

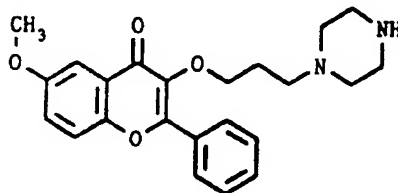
PF_x = 84-86°C (éther diisopropylique)

IR : 1635, 1615, 1490, 1170 cm⁻¹.

5 RMN H¹ (CDCl₃) 2,2 (2H, quintuplet) -3,65 (2H, triplet) - 3,90 (3H, singulet) - 4,1 (2H, triplet) - 7,05 7,7 (6H, massif) - 7,80 8,20 (2H, massif).

10 2) Préparation de la 1-[3-[(6-méthoxy-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine.

15



20 Le composé est préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 par réaction du composé précédent avec la pipérazine.

PF_x = 105-110°C (éther diisopropylique)

IR : 1630, 1490, 1215 cm⁻¹.

25 3) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(6-méthoxy-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]pipérazine (composé du titre).

30 Le composé est préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1. Le composé obtenu se présente sous forme d'huile amorphe.

IR : 1640, 1610, 1485, 1440, 1215, 1030 cm⁻¹.

Oxalate.

PF_x = 108-112°C

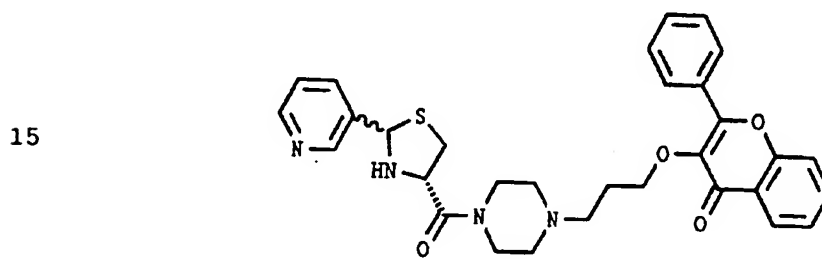
35 IR : 1720, 1620-1660, 1490 cm⁻¹.

Analyse élémentaire ($C_{32}H_{34}$, N_4O_5S , 2 $C_2H_2O_4$, H_2O)

	C	H	N	O	S
calculée	55,1	5,14	7,14	28,54	4,09
5 trouvée	54,78	4,94	6,85	28,60	4,28

Exemple 29

Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4S)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]piperazine de formule



20

Ce composé est préparé à partir du composé de l'étape 2) de l'exemple 1 et d'acide 2-(3-pyridinyl)-4(4S)-thiazolidinecarboxylique préparé lui-même selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 18 étape 1) à partir de D-cystéine et de 3-pyridinecarboxaldehyde.

25 Huile orangée.

I.R. : 1630, 1610, 1460, 1195 cm^{-1} .

Oxalate

$PF_c = 118 - 120^\circ C$

30 Analyse élémentaire ($C_{31}H_{32}N_4O_4S$, 1,5 $C_2H_2O_4$, 1,5 H_2O)

	C	H	N	O	S
Calculée	56,81	5,32	7,79	25,60	4,46
Trouvée	57,04	5,20	7,54	25,16	4,82

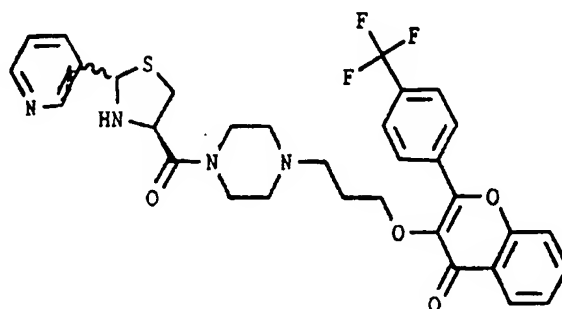
35

Exemple 30

Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl)carbonyl]-4-[3-[[2-(4-trifluorométhylphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]piperazine

5

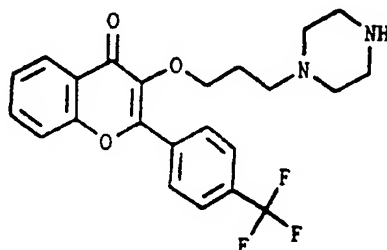
10



15

1) Préparation de la 1-[3-[[2-(4-trifluorométhylphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]piperazine

20



25

Ce composé est préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1. Le produit se présente sous forme d'une huile épaisse.

30

I.R. : 3270, 2950, 2825, 1720, 1650, 1620, 1470 cm⁻¹.

2) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[[2-(4-trifluorométhylphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]piperazine

35

zine (composé du titre)

Ce composé est préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1. Le produit se présente sous forme d'un solide amorphe.

5 Oxalate

$PF_x = 130 - 135^\circ C$

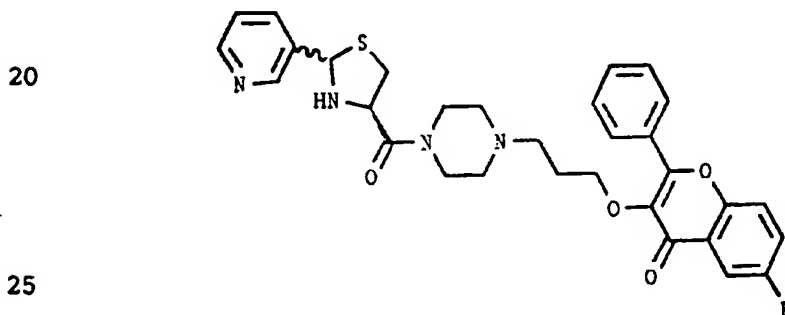
I.R. 1720, 1640, 1610, 1470, 1325, 1200 cm^{-1} .

Analyse élémentaire ($C_{32}H_{31}F_3N_4O_4S, 2C_2H_2O_4$)

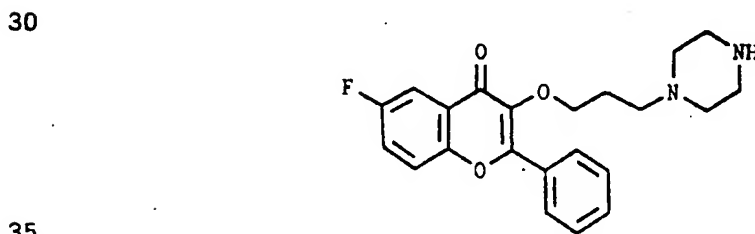
10		C	H	F	N	O	S
	Calculée	53,73	4,38	7,08	6,96	25,86	3,98
	Trouvée	53,44	4,63	6,84	6,62		4,13

Exemple 31

15 Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(6-fluoro-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]piperazine



1) Préparation de la 1-[3-[(6-fluoro-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]piperazine



Ce composé est préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

Huile épaisse.

I.R. = 2950, 2820, 1630-1660, 1490, 1400 cm^{-1} .

5

2) Préparation de la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-[3-[(6-fluoro-4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl]piperazine (composé du titre)

10

Ce composé est préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

Le produit se présente sous forme d'un solide amorphe.

I.R. = 1645, 1490, 1270, 740 cm^{-1}

Oxalate

15

PF_6 = 120 - 130°C

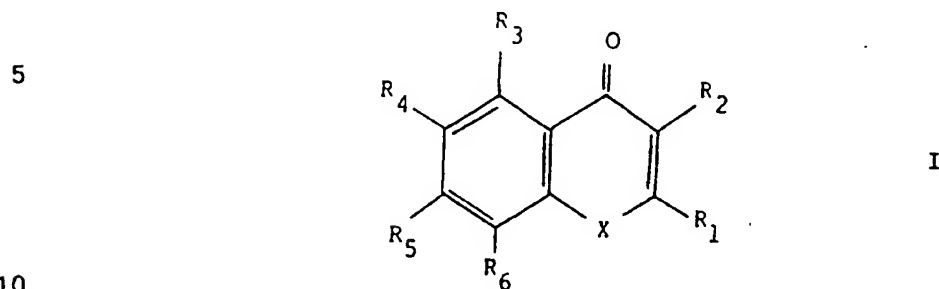
I.R. = 1715, 1640, 1630, 1490 cm^{-1} .

Analyse élémentaire ($\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$, 1,5 $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$)

		C	H	F	N	S
20	Calculée	57,54	4,83	2,68	7,90	4,52
	Trouvée	57,09	5,07	2,72	8,15	4,69

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale I :



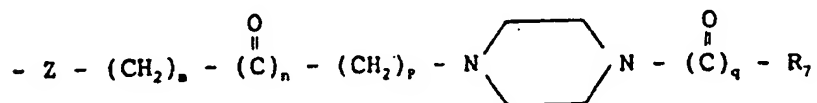
dans laquelle

X représente un atome d'oxygène ou de soufre,

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ représentent un atome d'hydrogène,

15 un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle en C₃-C₆,
un groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuel-
lement aromatique ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4
hétéroatomes choisis parmi O, S et N, les groupes
phényle, benzyle et hétérocyclique étant éventuellement
20 substitués par un ou plusieurs groupes identiques ou
différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro,
amino, (di)alkyl (en C₁-C₇) amino, acétamido, phényle,
trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₇, alkoxy en C₁-C₇, ou
acyloxy en C₁-C₇, ou un groupe de formule

25



30

dans laquelle

Z représente un atome d'oxygène ou de soufre,

m et p sont des nombres de 0 à 4,

35 n représente 0 ou 1,

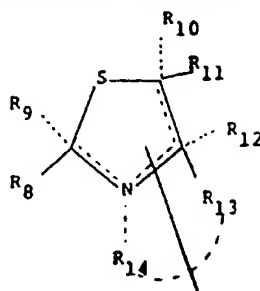
77

à la condition que la somme $m + n + p$ représente un nombre inférieur à 6,

q représente 0 ou 1,

R_7 représente un groupe de formule :

5



10

dans laquelle les lignes en pointillés représentent une liaison éventuelle,

R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe

15

alkyle en C_1-C_7 , alkoxy en C_1-C_7 , phényle ou pyridyle, R_{14} représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en

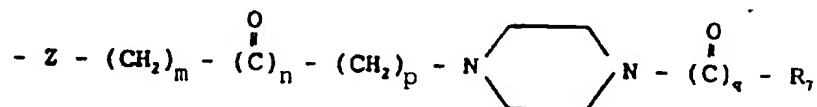
C_1-C_7 , acyle en C_1-C_7 ou tertibutoxycarbonyl, ou

20

R_{13} et R_{14} pris ensemble représentent un groupe

$=CH-CH=CH-$, sous réserve qu'un et un seul des groupes R_1 à R_6 représente le groupe

25



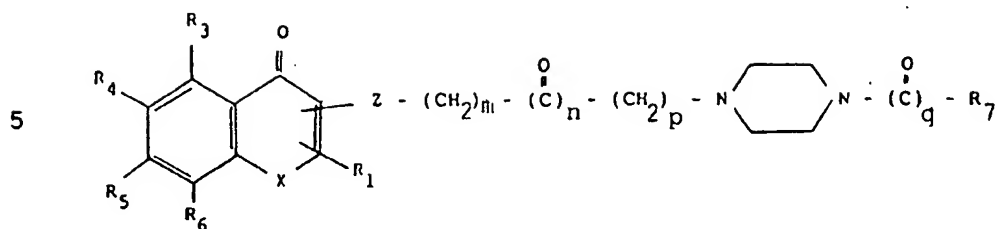
30

Z , m , n , p , q et R_7 étant tels que définis précédemment, ainsi que leurs sels correspondants obtenus par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés de formule générale II :

35

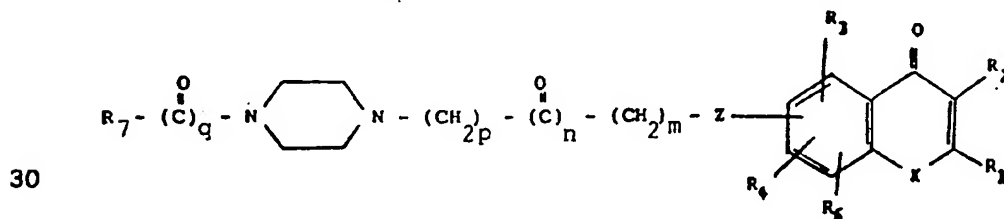
FEUILLE DE REMPLACEMENT



II

- 10 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_7 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_6 , un groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuellement aromatique ayant de 3 à 10
- 15 les groupes phényle, benzyle et hétérocyclique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes identiques ou différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, amino, (di)alkyl (en C_1-C_7) amino, acétamido, phényle, trifluorométhyle, alkyle en C_1-C_7 , alkoxy en C_1-C_7 ou acyloxy en C_1-C_7 ,
- 20 X , Z , m , n , p , q et R_7 étant tels que définis à la revendication 1, ainsi que leurs sels correspondants obtenus par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

- 25 3. Composés de formule générale III :

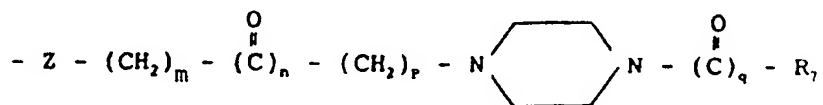


III

- dans laquelle
- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_7 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_6 , un
- 35 groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuelle-

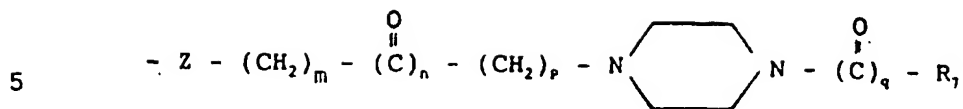
ment aromatique ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéro-atomes choisis parmi O, S et N, les groupes phényle, benzyle et hétérocyclique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes identiques ou différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, amino, (di)alkyl (en C₁-C₇) amino, acétamido, phényle, trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₇, alkoxy en C₁-C₇ ou acyloxy en C₁-C₇,
 X, Z, m, n, p, q et R₇ étant tels que définis à la revendication 1, ainsi que leurs sels correspondants obtenus par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

4. Composés de formule générale I selon la revendication 1, caractérisés en ce que l'un parmi R₁ et R₂ est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe phényle non substitué ou substitué par un à cinq substituants, notamment un à trois substituants, identiques ou différents, choisis parmi les groupes halogène, méthyle et méthoxy ; et un groupe thiényle ou furanyle, l'autre étant un atome d'hydrogène ou le groupe



Z, m, n, p, q et R₇ étant tels que définis à la revendication 1, ainsi que leurs sels correspondants obtenus par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

5. Composés de formule générale I selon la revendication 1, caractérisés en ce que les groupes R₃, R₄, R₅ et R₆ sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alkoxy en C₁-C₄ et le groupe :



10 Z, m, n, p, q et R₇ étant tels que définis à la revendication 1, ainsi que leurs sels correspondants obtenus par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

15 6. Composés de formule générale I selon la revendication 1, caractérisés en ce que m représente 2 ou 3.

7. Composés de formule générale I selon la revendication 1, caractérisés en ce que Z représente un atome d'oxygène.

8. Composés de formule générale I selon la revendication 1, caractérisés en ce que n est égal à 0.

20 9. Composés de formule générale I selon la revendication 1, caractérisés en ce que p est égal à 0.

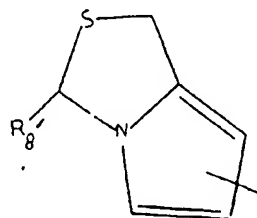
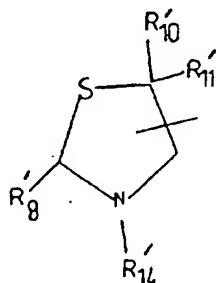
10. Composés de formule générale I selon la revendication 1, caractérisés en ce que q est égal à 1.

25 11. Composés de formule générale I selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₇ représente le groupe 3,4,5-triméthoxy phényle.

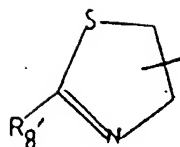
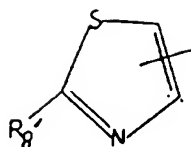
12. Composés de formule générale I selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₇ est choisi parmi les groupes

30

35



5 et



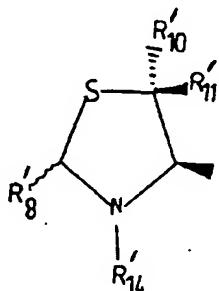
10

dans lesquels R'_8 représente le groupe pyridyle, R'_{10} et R'_{11} représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , R'_{14} représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 ou acyle en C_1-C_6 , ou alkoxy-carbonyle en C_1-C_6 .

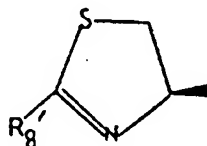
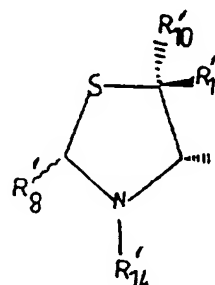
15

13. Composés selon la revendication 12 caractérisés en ce que le groupe R_7 est choisi parmi les groupes

20



25 et

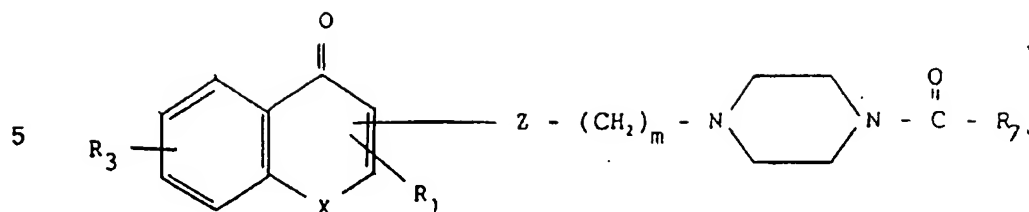


30

R'_8 , R'_{10} , R'_{11} et R'_{14} étant tels que définis à la revendication 12.

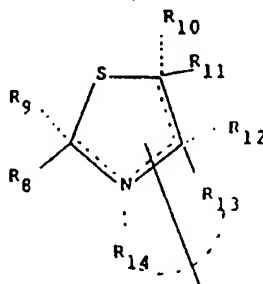
14. Composés de formule générale IV :

35



dans laquelle

- 10 X représente un atome d'oxygène ou de soufre,
 R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle en C₃-C₆, un groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuellement aromatique ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis
 15 parmi O, S et N, les groupes phényle, benzyle et hétérocyclique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes identiques ou différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, amino, (di)alkyl (en C₁-C₇) amino, acétamido, phényle, trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₇, alkoxy en C₁-C₇ ou acyloxy en C₁-C₇,
 20 R₃ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, ou un groupe alkoxy en C₁-C₇,
 Z représente un atome d'oxygène ou de soufre,
 m représente 2 ou 3, et
 25 R₇ représente un groupe de formule :



35

dans laquelle les lignes en pointillés représentent une liaison éventuelle,

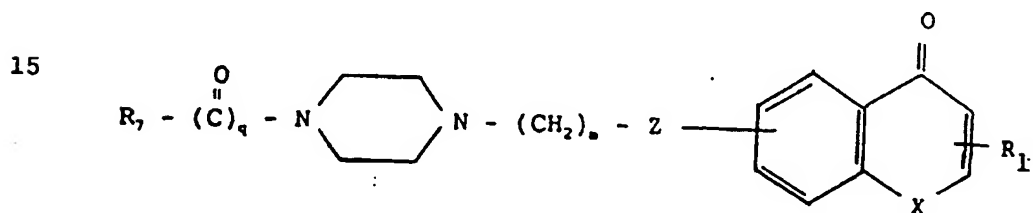
$R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$ et R_{13} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe

5 alkyle en C_1-C_7 , alkoxy en C_1-C_7 , phényle ou pyridyle, R_{14} représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_7 , acyle en C_1-C_7 ou tertibutoxycarbonyle, ou

R_{13} et R_{14} pris ensemble représentent un groupe

10 $=CH-CH=CH-$, ainsi que leurs sels correspondants obtenus par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

15. Composés de formule générale V :



20 dans laquelle

X représente un atome d'oxygène ou de soufre,

R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_7 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_6 , un groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuellement aromatique

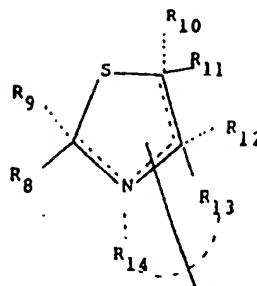
25 ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, les groupes phényle, benzyle et hétérocyclique étant éventuellement substitués par un ou

plusieurs groupes identiques ou différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, amino, (di)alkyl (en C_1-C_7) amino, acétamido, phényle, trifluorométhyle, alkyle

30 en C_1-C_7 , alkoxy en C_1-C_7 ou acyloxy en C_1-C_7 , Z représente un atome d'oxygène ou de soufre, m représente 2 ou 3, et

R_7 représente un groupe de formule :

35



5

dans laquelle les lignes en pointillés représentent une liaison éventuelle,

8, 9, 10, 11, 12 et 13, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, alkoxy en C₁-C₇, phényle ou pyridyle, 14, représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, acyle en C₁-C₇ ou tertibutoxycarbonyle, ou 13 et 14, pris ensemble représentent un groupe =CH-CH=CH-, ainsi que leurs sels correspondants obtenus par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

16. Composés selon la revendication 14 ou 15, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi :

la 1-[[2-(3-pyridyl)-4(4R)-thiazolidinyl]-carbonyl]-4-{3-[(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl}pipérazine,

la 1-[[2-(3-pyridyl)-4(4R)-thiazolidinyl]-carbonyl]-4-{3-[(4-oxo-2-thiényl-4H-1-benzopyran-3-yl)oxy]propyl}-pipérazine,

la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]carbonyl]-4-{3{[2-(4-méthylphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl]oxy}propyl}pipérazine, et

la 1-[[2-(3-pyridinyl)-4(4R)-thiazolidinyl]-carbonyl]-4[3-[[4-oxo-2-(4-chlorophényl)-4H-1-benzopyran-3-yl]oxy]propyl]pipérazine,

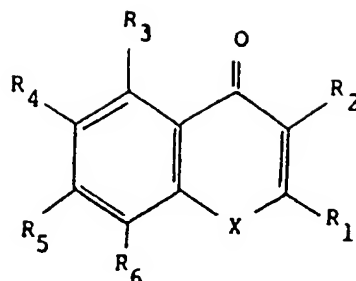
ainsi que leurs sels correspondants obtenus par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

17. Procédé de préparation de composés de

85

formule générale I :

5

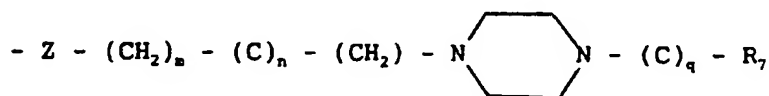


I

dans laquelle

- 10 X représente un atome d'oxygène ou de soufre,
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ représentent un atome d'hydrogène,
 un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle en C₃-C₆,
 un groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuel-
 15 lément aromatique ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4
 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, les groupes
 phényle, benzyle et hétérocyclique étant éventuellement
 substitués par un ou plusieurs groupes identiques ou
 différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro,
 20 amino, (di)alkyl (en C₁-C₇) amino, acétamido, phényle,
 trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₇, alkoxy en C₁-C₇ ou
 acyloxy en C₁-C₇, ou un groupe de formule

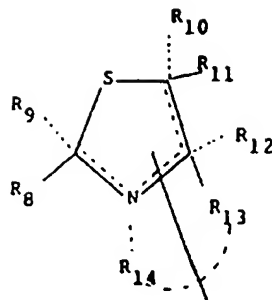
25



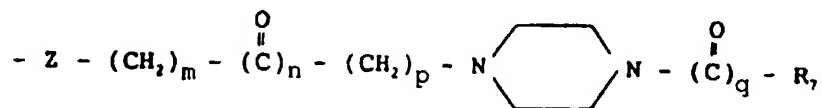
dans laquelle

- Z représente un atome d'oxygène ou de soufre,
 m et p sont des nombres de 0 à 4,
 30 n représente 0 ou 1,
 à la condition que la somme m + n + p représente un
 nombre inférieur à 6,
 q représente 0 ou 1,
 R₇ représente un groupe de formule :

35



- 10 dans laquelle les lignes en pointillés représentent une liaison éventuelle,
 R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_7 , alkoxy en C_1-C_7 , phényle ou pyridyle,
 15 R_{14} représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_7 , acyle en C_1-C_7 ou tertibutoxycarbonyl, ou
 R_{13} et R_{14} pris ensemble représentent un groupe $=CH-CH=CH-$,
 sous réserve qu'un et un seul des groupes R_1 à R_6 représente le groupe



25

- Z , m , n , p , q et R_7 étant tels que définis précédemment, ainsi que leurs sels correspondants obtenus par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement
 30 acceptables, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale VI

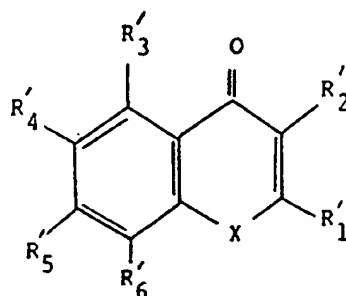


VI

- 35 dans laquelle R_7 est tel que défini ci-dessus et X_1

FEUILLE DE REMPLACEMENT

représente un groupe choisi parmi halogène, azido, cyano, alkyl (en C₁-C₇) sulfonyloxy, aryl (en C₅-C₉) sulfonyloxy, alkyl (en C₁-C₇) aryl (en C₅-C₉) sulfonyloxy, et COR₁₅, R₁₅ étant choisi parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, un groupe alkoxy en C₁-C₈, un groupe amino, un groupe (di)alkyl (en C₁-C₇) amino et un groupe OCO-R₇, R₇ étant tel que défini ci-dessus, avec un composé de formule générale VII



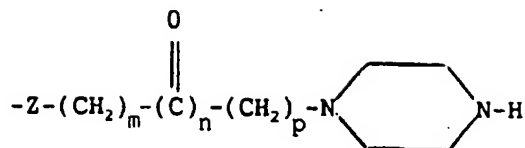
VII

dans laquelle

X est tel que défini ci-dessus,

R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅ et R'₆ représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle en C₃-C₆, un groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuellement aromatique ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, les groupes phényle, benzyle et hétérocyclique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes identiques ou différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, amino, (di)alkyl (en C₁-C₇) amino, acétamido, phényle, trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₇, alkoxy en C₁-C₇ ou acyloxy en C₁-C₇, l'un parmi R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅ et R'₆ représentant un groupe de formule

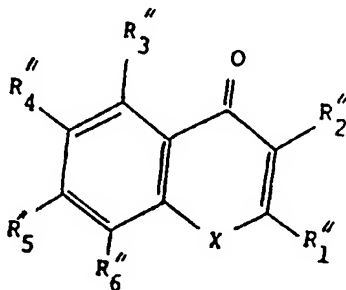
88



5 z, m, n et p étant tels que définis ci-dessus, pour obtenir un composé de formule générale I que l'on convertit éventuellement en un sel correspondant par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

10 18. Procédé de préparation d'un composé de formule générale VII telle que définie à la revendication 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale VIII :

15



VIII

20

dans laquelle

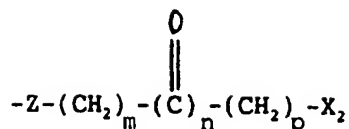
X est tel que défini à la revendication 16, et

25 R''₁, R''₂, R''₃, R''₄, R''₅ et R''₆ représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle en C₃-C₆, un groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuellement aromatique ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, les groupes phényle, benzyle et hétérocyclique étant

30 éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes identiques ou différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, amino, (di)alkyl (en C₁-C₇) amino, acétamido, phényle, trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₇, alkoxy en C₁-C₇ ou acyloxy en C₁-C₇, l'un parmi R''₁, R''₂, R''₃, R''₄,

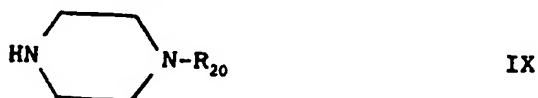
35 R''₆ représentant un groupe de formule :

FEUILLE DE REMPLACEMENT

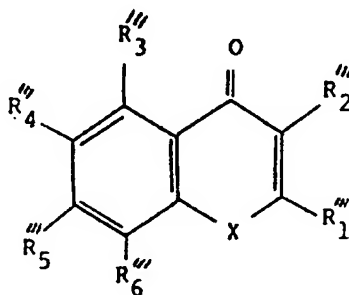


5 dans laquelle

Z, m, n et p sont tels que définis à la revendication 16 et X₂ représente un groupe choisi parmi les groupes halogène, alkyl (en C₁-C₇) sulfonyloxy, aryl (en C₅-C₉) sulfonyloxy, et alkyl (en C₁-C₇) aryl (en C₅-C₉) sulfonyloxy, avec un composé de formule IX :



15 dans laquelle R₂₀ représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction amine, pour obtenir un composé de formule X :



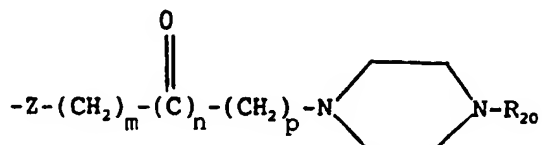
25 dans laquelle

X est tel que défini à la revendication 16, et R^{'''}₁, R^{'''}₂, R^{'''}₃, R^{'''}₄, R^{'''}₅, et R^{'''}₆ représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle en C₃-C₆, un groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuellement aromatique ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, les groupes phényle, benzyle et hétérocyclique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes identiques ou différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, amino, (di)alkyl (en C₁-C₇) amino, acétami-

90

do, phényle, trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₇, alkoxy en C₁-C₇ ou acyloxy en C₁-C₇, l'un parmi les groupes R''₁, R''₂, R''₃, R''₄, R''₅ et R''₆ représentant le groupe de formule

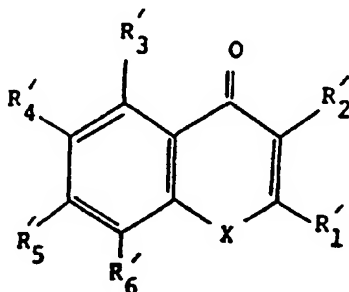
5



10 dans laquelle m, n, p, et R₂₀ sont tels que définis ci-dessus, que l'on déprotège éventuellement pour obtenir un composé de formule VII.

19. Composés de formule générale VII

15



VII

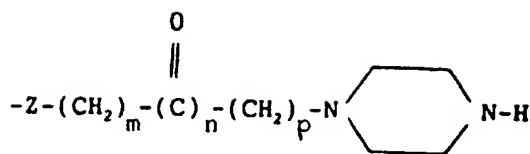
20

25 dans laquelle X est tel que défini à la revendication 1 et R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅ et R'₆ représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle en C₃-C₆, un groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuellement aromatique ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, les groupes phényle, benzyle et hétérocyclique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes

30 identiques ou différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, amino, (di)alkyl (en C₁-C₇) amino, acétamido, phényle, trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₇, alkoxy en C₁-C₇ ou acyloxy en C₁-C₇, l'un parmi R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅ et R'₆ représentant un groupe de formule :

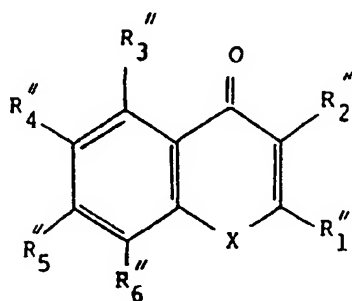
35

FEUILLE DE REMPLACEMENT



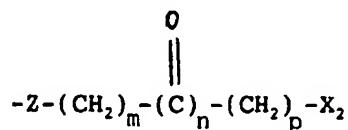
z, m, n et p étant tels que définis à la revendication 1.

20. Composés de formule générale VIII :



VIII

dans laquelle X est tel que défini à la revendication 1 et R¹, R², R³, R⁴, R⁵ et R⁶ représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe cycloalkyle en C₃-C₆, un groupe phényle ou benzyle, ou un hétérocycle éventuellement aromatique ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, les groupes phényle, benzyle et hétérocyclique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes identiques ou différents choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, amino, (di)alkyl (en C₁-C₇) amino, acétamido, phényle, trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₇, alkoxy en C₁-C₇ ou acyloxy en C₁-C₇, l'un parmi R¹, R², R³, R⁴, R⁵ et R⁶ représentant un groupe de formule :



dans laquelle

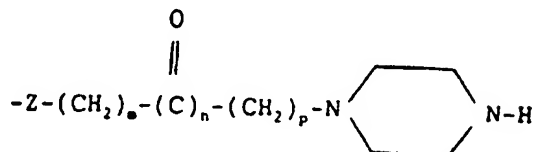
FEUILLE DE REMPLACEMENT

Z, m, n et p sont tels que définis à la revendication 1 et X₂ représente un groupe choisi parmi les groupes halogène, alkyl (en C₁-C₇) sulfonyloxy, aryl (en C₅-C₉) sulfonyloxy, et alkyl (en C₁-C₇) aryl (en C₅-C₉) sulfonyloxy.

21. Composition pharmaceutique comprenant à titre d'ingrédient actif un composé tel que défini dans l'une des revendications 1 à 15.

REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau international le 18 Novembre 1993 (18.11.93) ;
revendication 20 supprimée ; revendication
21 renumérotée (1 page)]



z, m, n et p étant tels que définis à la revendication 1.

20. Composition pharmaceutique comprenant à
titre d'ingrédient actif un composé tel que défini dans
l'une des revendications 1 à 15.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00665

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁵ C07D 417/14; C07D 513/04; A61K 31/35; A61K 31/38
 C07D 311/30; C07D 409/04; C07D 335/06; C07D 311/22
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁵ C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A, 0 190 015 (WARNER-LAMBERT) 6 August 1986 see column 1	1, 21
X	see columns 12-13, preparations 1-3 --	20
A	WO, A, 9 118 597 (R.H. ERICKSON, et al.) 12 December 1991 see pages 12-14	1, 21
X	see page 26, line 12 - page 27, line 3 --	20
A	FR, A, 2 137 730 (BOEHRINGER MANNHEIM) 29 December 1972 see page 1 --	1
A	EP, A, 0 318 235 (TAKEDA PHARMACEUTICAL) 31 May 1989 (cited in the application) see page 2 --	1, 21
A	EP, A, 0 350 145 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL) 10 January 1990 (cited in the application) see page 2 --	1, 21
A	EP, A, 0 319 412 (ADIR) 7 June 1989 see page 2 -- ./.	1, 21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 September 1993 (22.09.93)Date of mailing of the international search report
29 September 1993 (29.09.93)Name and mailing address of the ISA/
EUROPEAN PATENT OFFICE
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 93/00665

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, A, 0 430 693 (MITSUI TOATSU CHEMICALS) 5 June 1991 see page 5, formula(3); compounds 2,6,9,16,24 ---	20
X	CHEMISTRY AND INDUSTRY, No. 15, 3 August 1987, London, GB, pages 530-531 R.S. SODANI, ET AL.: "Synthesis and some reactions of alpha-(3-flavonyloxy)-omega- bromo-alkanes" see compounds IIa, b,d,e,g ---	20
X	EP, A, 0 064 255 (BOEHRINGER MANNHEIM) 10 November 1982 see examples 3,7 ---	20
X	US, A, 4 166 862 (L. FEUER et al.) 4 September 1979 see column 9, line 20 - line 21 ---	20
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, No. 23, 7 June 1976 Columbus, Ohio, US; abstract No. 164617s, page 451; & JP-A-49 051 281 (FISONS) 18-05-1974 see abstract ---	20
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 92, No. 21, 26 May 1980, Columbus, Ohio, US; abstract No. 181011x, page 638; & ES-A-477 270 (FARMASIMES) 16-10-1979 see abstract ---	20
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 81, No. 15, 14 October 1974, Columbus, Ohio, US; abstract No. 91577e, page 471; & JP-A-49 024 979 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL) 05-03-1974 see abstract -----	20

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300665
SA 75852

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

22/09/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0190015	06-08-86	US-A- 4678787	07-07-87
		AU-B- 576466	25-08-88
		AU-A- 5262086	07-08-86
		CA-A- 1241000	23-08-88
		JP-A- 61197575	01-09-86

WO-A-9118597	12-12-91	AU-A- 8192391	31-12-91
		CA-A- 2083500	05-12-91
		EP-A- 0533804	31-03-93

FR-A-2137730	29-12-72	DE-A- 2123923	23-11-72
		AT-A,B 315170	15-04-74
		AT-A,B 315174	15-04-74
		AU-A- 4213672	15-11-73
		CA-A- 1001630	14-12-76
		CH-A- 573426	15-03-76
		CH-A- 573430	15-03-76
		GB-A- 1335945	31-10-73
		NL-A- 7206455	16-11-72
		SE-B- 381052	24-11-75
		US-A- 3810896	14-05-74

EP-A-0318235	31-05-89	JP-A- 1230570	14-09-89
		US-A- 4937246	26-06-90

EP-A-0350145	10-01-90	JP-A- 2028176	30-01-90
		US-A- 4948795	14-08-90
		US-A- 5144035	01-09-92

EP-A-0319412	07-06-89	FR-A- 2623808	02-06-89
		AU-A- 2636988	01-06-89
		DE-A- 3869075	16-04-92
		JP-A- 1294670	28-11-89
		QA-A- 9022	31-03-91
		US-A- 4970301	13-11-90

EP-A-0430693	05-06-91	JP-A- 3173885	29-07-91
		US-A- 5114941	19-05-92

EP-A-0064255	10-11-82	DE-A- 3117389	18-11-82

EPO FORM P007

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300665
SA 75852

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 22/09/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0064255		AT-T- 10743	15-12-84
		JP-A- 57185282	15-11-82
		US-A- 4428955	31-01-84

US-A-4166862	04-09-79	US-A- 3907830	23-09-75
		US-A- 3864362	04-02-75

EPO FORM P0479

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 93/00665

Demande Internationale No

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB 5 C07D417/14; C07D311/30;	C07D513/04; C07D409/04;	A61K31/35; C07D335/06; A61K31/38 C07D311/22
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C07D	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
A	EP,A,0 190 015 (WARNER-LAMBERT) 6 Août 1986 voir colonne 1	1,21
X	voir colonnes 12-13, préparations 1-3 ---	20
A	WO,A,9 118 597 (R.H. ERICKSON, et al.) 12 Décembre 1991 voir pages 12 - 14	1,21
X	voir page 26, ligne 12 - page 27, ligne 3 ---	20
A	FR,A,2 137 730 (BOEHRINGER MANNHEIM) 29 Décembre 1972 voir page 1 ---	1
A	EP,A,0 318 235 (TAKEDA PHARMACEUTICAL) 31 Mai 1989 cité dans la demande voir page 2 ---	1,21
	---	-/--
<p>* Catégories spéciales de documents cités:¹¹</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
22 SEPTEMBRE 1993	29. 09. 93	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	RUSSELL F. ENGLISH	

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDiques SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie *	Identification des documents cités, ¹⁵ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
A	EP,A,0 350 145 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL) 10 Janvier 1990 cité dans la demande voir page 2 ---	1,21
A	EP,A,0 319 412 (ADIR) 7 Juin 1989 voir page 2 ---	1,21
X	EP,A,0 430 693 (MITSUI TOATSU CHEMICALS) 5 Juin 1991 voir page 5, formule (3); composés 2, 6, 9, 16, 24 ---	20
X	CHEMISTRY AND INDUSTRY, no. 15, 3 Août 1987, London, GB, pages 530 - 531 R.S. SODANI, ET AL.: 'Synthesis and some reactions of alpha-(3-flavonyloxy)-omega-bromo-alkanes' voir composés IIa,b,d,e,g ---	20
X	EP,A,0 064 255 (BOEHRINGER MANNHEIM) 10 Novembre 1982 voir exemples 3,7 ---	20
X	US,A,4 166 862 (L. FEUER et al.) 4 Septembre 1979 voir colonne 9, ligne 20 - ligne 21 ---	20
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, no. 23, 7 Juin 1976, Columbus, Ohio, US; abstract no. 164617s, page 451 ; & JP-A-49 051 281 (FISONS) 18-05-1974 voir abrégé ---	20
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 92, no. 21, 26 Mai 1980, Columbus, Ohio, US; abstract no. 181011x, page 638 ; & ES-A-477 270 (FARMASIMES) 16-10-1979 voir abrégé ---	20
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 81, no. 15, 14 Octobre 1974, Columbus, Ohio, US; abstract no. 91577e, page 471 ; & JP-A-49 024 979 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL) 05-03-1974 voir abrégé -----	20

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300665
SA 75852

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

22/09/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0190015	06-08-86	US-A- 4678787	07-07-87
		AU-B- 576466	25-08-88
		AU-A- 5262086	07-08-86
		CA-A- 1241000	23-08-88
		JP-A- 61197575	01-09-86

WO-A-9118597	12-12-91	AU-A- 8192391	31-12-91
		CA-A- 2083500	05-12-91
		EP-A- 0533804	31-03-93

FR-A-2137730	29-12-72	DE-A- 2123923	23-11-72
		AT-A,B 315170	15-04-74
		AT-A,B 315174	15-04-74
		AU-A- 4213672	15-11-73
		CA-A- 1001630	14-12-76
		CH-A- 573426	15-03-76
		CH-A- 573430	15-03-76
		GB-A- 1335945	31-10-73
		NL-A- 7206455	16-11-72
		SE-B- 381052	24-11-75
		US-A- 3810896	14-05-74

EP-A-0318235	31-05-89	JP-A- 1230570	14-09-89
		US-A- 4937246	26-06-90

EP-A-0350145	10-01-90	JP-A- 2028176	30-01-90
		US-A- 4948795	14-08-90
		US-A- 5144035	01-09-92

EP-A-0319412	07-06-89	FR-A- 2623808	02-06-89
		AU-A- 2636988	01-06-89
		DE-A- 3869075	16-04-92
		JP-A- 1294670	28-11-89
		OA-A- 9022	31-03-91
		US-A- 4970301	13-11-90

EP-A-0430693	05-06-91	JP-A- 3173885	29-07-91
		US-A- 5114941	19-05-92

EP-A-0064255	10-11-82	DE-A- 3117389	18-11-82

EPO FORM P0072

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300665
SA 75852

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

22/09/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0064255		AT-T- 10743	15-12-84
		JP-A- 57185282	15-11-82
		US-A- 4428955	31-01-84

US-A-4166862	04-09-79	US-A- 3907830	23-09-75
		US-A- 3864362	04-02-75

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82